

2º CICLO DE ESTUDOS
MEDICINA LEGAL

Estudo de revisão:
Parâmetros antropométricos na autópsia fetal e peri-natal e relevância médico-legal.

Isabel Alexandra Barbosa Vilar

M
2018



Estudo de revisão:
Parâmetros antropométricos na autópsia fetal e peri-natal e relevância médico-legal.

Isabel Alexandra Barbosa Vilar



ISABEL ALEXANDRA BARBOSA VILAR

Estudo de revisão: Parâmetros antropométricos na autópsia fetal e peri-natal e relevância médico-legal

Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Medicina Legal submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientadora - Doutora Maria José Carneiro de Sousa Pinto da Costa

Categoria - Professora Associada Convidada

Afiliação - Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P.

"Só se vê bem com o coração, o essencial é invisível aos olhos."

In O Príncipezinho, de Antoine de Saint-Exupéry

Dedico esta dissertação a todas as crianças. Este trabalho é para elas.

“(...) todos nascemos filhos de mil pais e de mais mil mães (...). como se os nossos mil pais e mais as nossas mil mães coincidissem em parte, como se fôssemos por aí irmãos, irmãos uns dos outros. somos o resultado de tanta gente, de tanta história, tão grandes sonhos que vão passando de pessoa a pessoa, que nunca estaremos sós.”

valter hugo mãe, in ‘o filho de mil homens’

" Gravidez: *os nove meses ou mais para os quais uma mulher carrega um embrião e um feto em desenvolvimento no seu útero- é para a maioria das mulheres um período de grande felicidade e satisfação. No entanto, durante a gravidez, tanto a mulher como a criança em desenvolvimento enfrentam vários riscos para a saúde. Por este motivo é importante que todas as gravidezes sejam acompanhadas por prestadores de cuidados qualificados”*¹(tradução da candidata).

WHO - World Health Organization

¹ (excerto traduzido: Pregnancy – the nine months or so for which a woman carries a developing embryo and fetus in her womb – is for most women a time of great happiness and fulfilment. However, during pregnancy, both the woman and her developing child face various health risks. For this reason, it is important that all pregnancies should be monitored by skilled care providers.) (Disponível em: <http://www.who.int/topics/pregnancy/en/>; pesquisa a 08/12/2017))

Agradecimentos

Com a conclusão de mais uma etapa extremamente importante e olhando para trás só posso agradecer:

À minha orientadora, Professora Doutora Maria José Pinto da Costa, expresso a minha sincera gratidão pelo seu apoio, incentivo incondicional e disponibilidade constante, foram essenciais para prosseguir e concretizar esta tese em situações mais adversas:

Obrigada Professora!

Agradeço também pela partilha de conhecimento transmitido nas maravilhosas aulas de mestrado e histórias fascinantes que fazem parte da sua experiência profissional e pessoal.

À minha família e ao Gualter, pelo impulso e compreensão pelas ausências. Com muito apreço agradeço à Diana.

Às amigas que tive a sorte de ganhar Ana Cláudia Azevedo: obrigada por todas as horas de trabalho, Sara Isabel Faria: obrigada por me acompanhares ao INMLCF naquele dia decisivo, Ana Júlia Miranda, Cristina Bento e à Alice Teixeira: obrigada pela vossa camaradagem. Obrigada pela vossa amizade e incentivo absoluto.

Aos professores da minha vida académica.

Agradeço a disponibilidade à Dra. Otilia Brandão, as conversas sérias e a transmissão da sua experiência nesta área tão misteriosa e bonita.

Agradeço à Dra. Sónia Carvalho, à Dra. Rosete Nogueira, à Dra. Umbelina Ramos, à Dra. Liliana Santos e à Dra. Mrinalini Honavar pela disponibilidade em responder às questões mais práticas sem qualquer formalidade.

A todos o meu Obrigada!

Lista de abreviaturas

TAC - Tomografia Axial Computadorizada

RM - Ressonância Magnética

LIG - Leve para a idade gestacional

AIG - Adequado para a idade gestacional

GIG - Grande para a idade gestacional

CU - Cordão Umbilical

IG - Idade Gestacional

IMG – Interrupção Médica da Gravidez

Lista de Siglas

OMS - Organização Mundial de Saúde

NCHS - National Centre for Health and Statistics

CHSJ – Centro Hospitalar São João

APCT - Anatomia Patológica, Citológica e Tanatológica

AP – Anatomia Patológica

SICO - Sistema de Informação dos Certificados de Óbito

INMLCF - Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses

DGS- Direção Geral de Saúde

CGC Genetics - Centro de Genética Clínica

Glossário

Durante a realização desta dissertação foram usados termos técnicos do âmbito da linguagem médica, para se obter uma melhor interpretação destes é descrito a sua definição.

Anatomia Patológica: é a especialidade médica que procede à análise morfológica de órgãos, tecidos e células, tendo como objetivo o diagnóstico de lesões, com implicações no tratamento e no prognóstico das doenças. A anatomia patológica engloba as seguintes valências: histopatologia (biópsias, peças cirúrgicas e exames pré-operatórios), citopatologia (esfoliativa e aspirativa), autópsias clínicas e técnicas complementares do diagnóstico morfológico.

Patologia do Desenvolvimento: especialidade médica realizada por um anatomopatologista especializado e habilitado em unidades de embriofetopatologia. Utiliza para além da autópsia convencional o exame detalhado do hábito externo e diversos exames complementares.

Embriofetopatologia: é a atividade multidisciplinar objeto de estudo da Patologia do Desenvolvimento que consiste no estudo das patologias da placenta, embrião, feto e recém-nascidos. Contribui para caracterizar as anomalias congénitas e o diagnóstico indispensável ao aconselhamento genético familiar para orientação de uma futura gravidez, é portanto, uma área complementar do diagnóstico pré-natal executada em Centros de Diagnóstico Pré-Natal integrados numa rede de unidades com níveis de complexidade funcional e com protocolos bem definidos.

Técnico de anatomia patológica, citológica e tanatológica: titular de qualificação legal para desempenhar funções destinadas à execução de exames laboratoriais do âmbito da anatomia patológica.

Histologia: compreende o estudo dos tecidos do corpo e da sua organização a nível celular. Através de técnicas específicas laboratoriais é possível a observação destes tecidos ao microscópico ótico para avaliar a existência de possíveis patologias.

Período embrionário: período compreendido entre a conceção até à 10ª semana de gestação.

Período viável: é o tempo de gestação a partir do qual, o feto tem a possibilidade de sobreviver fora do útero, a partir das 24 semanas de IG, de acordo com a legislação portuguesa.

Período não-viável: período que decorre desde a concepção até ao estado de viabilidade, o feto não tem a possibilidade de sobreviver fora do útero.

Período fetal: período compreendido entre a 11ª semana de gestação até ao termo da gravidez (40 semanas).

Período perinatal: período compreendido entre a 22ª semana de gestação e o 7º dia de vida do recém-nascido.

Período neonatal: período compreendido entre o nascimento até ao 28º dia de vida de um recém-nascido.

Neonatal precoce: compreende os primeiros 7 dias de vida.

Neonatal tardio: compreende o período desde o 7º dia de vida até ao 28º dia após o nascimento.

Lactente: criança no período compreendido entre o 28º dia de vida até ao 2º ano de idade.

Morte fetal: é a morte de um produto da concepção, antes da expulsão ou da extração completa do corpo da mãe, independente da duração da gestação. Indica o óbito o facto de o feto não apresentar nenhum sinal de vida, como batimentos cardíacos ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária.

Aborto: expulsão de um feto do útero sem qualquer evidência de vida. Pode ocorrer de forma espontânea ou por interrupção involuntária da gravidez.

Nado-morto: expulsão ou extração de um feto do útero ao nascimento sem qualquer evidência de vida.

Nado-vivo: expulsão ou extração de um feto do útero ao nascimento com sinais de vida.

Termo da gravidez: gravidez até ao período compreendido entre as 37 e 42 semanas de gestação. Após este tempo é referido como gravidez pós-termo.

Parâmetros antropométricos: método que avalia as proporções do corpo humano: comprimento, peso e diâmetros de todos os segmentos corporais.

Idade gestacional (IG) determina as semanas da gravidez a partir do primeiro dia da última menstruação até à expulsão. É expressa em semanas.

Autópsia clínica: autópsia realizada em centros hospitalares por um médico especialista em Anatomia Patológica para determinar a causa da morte, necessitando da autorização dos familiares.

Autópsia Médico-legal: autópsia realizada em centros médico-legais para determinar a causa e circunstâncias da morte, realizada por ordem do Ministério Público por um especialista em Medicina Legal.

Exame de hábito externo: exame realizado aquando a autópsia que detalha a descrição externa do cadáver antes da sua abertura e compreende toda a descrição do seu estado.

Exame de hábito interno: exame realizado aquando a autópsia após a abertura do cadáver por técnicas de excisão, para a descrição e inspeção das cavidades, órgãos e todos os achados internos do corpo do cadáver.

Registo macroscópico: o que é possível de ser analisado e registado macroscopicamente.

Registo microscópico: o que é analisável e registado apenas ao microscópio ótico.

Anomalia: qualquer tipo de desvio da estrutura, forma e/ou função face ao que é esperado, interpretado, portanto, como anormal, pode ser considerado:

“**minor**”: condição clínica sem necessidade de intervenção médico-cirúrgica, sem prejuízo de saúde para o portador.

“**major**”: condição clínica causada por malformações cuja gravidade determina a correção médico-cirúrgica por implicar riscos na qualidade de vida quando não corrigidas.

Restrição de Crescimento Intra Uterina (RCIU): define-se como um processo patológico que afeta o crescimento fetal normal, resultando num feto de peso e tamanho inferiores ao seu potencial inerente.

Índice

1. Introdução	1
1.1 A patologia do desenvolvimento	1
1.2 A autópsia fetal e peri-natal	2
1.3 Parâmetros antropométricos	3
1.3.1 Exame da placenta e do cordão umbilical	12
1.3.2 Fatores que influenciam a avaliação antropométrica	15
1.4 O desenvolvimento fetal e neonatal	17
1.5 Importância do uso de tabelas de referência e estudos realizados	18
1.6 O panorama português	20
1.7 Organização e considerações medico legais. importância do uso de tabelas antropométricas na avaliação médico-legal	21
2. Objetivo	27
2.1 Objetivo principal	27
3. Materiais e métodos	28
3.1 Investigação	28
3.2 A unidade de autópsias do serviço de anatomia patológica do CHSJ no Porto	28
3.3. Estágio	28
3.4 Caracterização da investigação	29
4. Resultados	32
5. Discussão	36
5.1 Descrição e análise aos modelos publicados	36
6. Conclusão	47
6.1 Perspetivas futuras	47
7. Bibliografia	49
8. Anexos	58

Índice de Figuras

Figura 1- Representação do exame do comprimento total do corpo (1), comprimento do crânio-cóccix (2), perímetro cefálico (3), perímetro torácico (4) e perímetro abdominal (5) no recém-nascido (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Figura 1.1 - Representação do exame do perímetro cefálico (A), perímetro torácico (B) e perímetro abdominal (C) no feto no exame necrópsico (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Figura 2 - Representação do exame do comprimento do pé (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Figura 3 - Representação do exame da mão: comprimento do dedo (A) e da mão (B) (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Figura 4 - Representação da perícia facial: Distância Intercantal Interna (1); Distância Intercantal Externa (2); Comprimento da Fenda Palpebral (3); Comprimento do *Filtrum* (4); Comprimento da Pirâmide Nasal (5); Comprimento da Boca (6) (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Figura 5 – Representação do exame dos pavilhões auriculares relação à sua inserção, forma e posicionamento (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Figura 6 – Representação esquemática em corte transversal da estrutura da placenta (adaptado de Benirschke, 2006) [2]

Figura 6.1 – Representação da face fetal (primeira imagem) e da face materna (segunda imagem) da placenta (adaptado de Kaplan, 2007) [3]

Figura 6.2 - Representação do corte do parênquima da placenta da face materna (adaptado de Kaplan, 2007) [3]

Figura 7 - Representação do número de vasos do cordão umbilical representado em corte transversal (adaptado de Kaplan, 2007) [3]

Figura 8 - Representação do grau de maceração de fetos: (A) morte fetal com menos de 6 horas - hiperemia de pele de face e hemorragia petequial no peito; (B) morte fetal aproximadamente 8 horas - descamação da pele com bolhas; (C) morte fetal em torno de 36 horas - feto com queda da pele; (D) morte fetal 3-4 dias - extensa descamação da pele; (E e F) morte fetal aproximadamente 1 semana - descamação da pele, sobreposição de suturas e boca aberta (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Figura 9 - Desenvolvimento dos giros cerebrais entre a 22ª e 40ª semana de gestação (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Índice de tabelas

Tabela I: Representação dos centros de ossificação nas várias semanas de gestação (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Tabela II: Metodologia usada nos principais centros hospitalares na cidade do Porto em exames necrópsicos

Tabela III: Período anterior a Archie *et al.*,2006

Tabela IV: Compilação de artigos usados por Archie *et al.*,2006

Tabela V: Período posterior a Archie *et al.*,2006

Sumário

O uso de tabelas antropométricas de referência fetal e perinatal constituem uma ferramenta indispensável para o exame necrópsico.

Estas tabelas permitem determinar a idade gestacional assim como a evidenciar possíveis desvios do crescimento e desenvolvimento ou ainda alterações morfológicas, através de intervalos de referência dos parâmetros antropométricos.

Ao longo dos últimos anos várias publicações têm sido realizadas um pouco por todo o mundo.

Em Portugal, as tabelas antropométricas usadas nos exames necrópsicos fetais e perinatais são tabelas internacionais. Desta forma, dado que não existem referências específicas da população portuguesa é possível que os diagnósticos da idade gestacional sejam imprecisos, uma vez que se sabe que estes parâmetro variam entre as populações.

O mesmo problema se coloca na Medicina Legal, para a qual estas tabelas seriam uma ferramenta importante na medida em que possibilitam a determinação da idade gestacional de forma rigorosa contribuindo para uma melhor prática pericial e aplicabilidade jurídica, uma vez que, permitem ajudar no diagnóstico médico-legal entre morte natural ou morte violenta e neste caso intencional, como por exemplo, nos casos de aborto induzido voluntariamente ou de infanticídio.

Através de uma revisão bibliográfica pretende-se dar a conhecer várias metodologias desenvolvidas acerca deste tema e, em particular os avanços que se têm verificado nesta área científica em Portugal.

Palavras-chave: tabelas antropométricas, fetal e perinatal, exame necrópsico, idade gestacional, parâmetros antropométricos, Portugal, tabelas internacionais, população portuguesa, Medicina Legal.

Summary

The use of anthropometric tables of fetal and perinatal reference are an indispensable tool for the necropsy examination.

These tables allow to determine the gestational age as well as to show possible deviations of the growth and development or morphological alterations, through reference intervals of the anthropometric parameters.

Over the past several years various publications have been held a bit all over the world.

In Portugal, the anthropometric tables used in fetal and perinatal necropsy examinations are international tables. Thus, given that there are no specific references for portuguese population, it is possible that the diagnoses of gestational age are inaccurate, since it is known that these parameters vary among populations.

The same problem is posed in the Legal Medicine, to which these tables would be an important tool in that they allow the determination of gestational age in a rigorous way contributing to a better expert practicing and legal applicability, since, they allow to assist in the medico-legal diagnosis between natural death or violent death and in this case intentional, as for example in cases of voluntarily induced abortion or infanticide.

Through a bibliographical review we intend to present several methodologies developed on this topic and in particular the advances in this scientific area in Portugal.

Key words: anthropometric tables, fetal and perinatal, necropsy examination, gestational age, anthropometric parameters, Portugal, international tables, portuguese population, Legal Medicine.

1. Introdução

1.1 A Patologia do Desenvolvimento

A Patologia do Desenvolvimento integra-se na vasta área da Anatomia Patológica e a Embriofetopatologia é o seu principal domínio de atuação. A Embriofetopatologia é por isso uma especialidade reconhecida e vocacionada para o estudo da patologia placentar, embrionária, fetal, peri-natal e neonatal cujo objetivo se centra no diagnóstico integrado das doenças ou anomalias numa perspetiva da etiologia da morte, aconselhamento genético e prevenção através de autópsias [4].

Esta especialidade apresenta importância no controlo de qualidade do diagnóstico pré-natal e neonatal ao promover a ampla atividade multidisciplinar entre as especialidades da anatomia patológica, obstetrícia, imagiologia, genética e neonatologia [4, 5].

O exame necrópsico é uma das suas ferramentas mais importantes, a qual permite uma avaliação abrangente para encontrar a etiologia da morte e avaliar vários fatores tais como: a maturação, o crescimento, a determinação da idade gestacional (IG) e a caracterização das malformações do desenvolvimento [1]. A determinação da etiologia da morte facilita ainda à família o processo de luto e permite a fiabilidade dos registos epidemiológicos [6, 7].

Saller *et al.*, em 1995, e Shojania *et al.*, em 2003, demonstraram que através da autópsia é possível identificar a causa da morte bem como confirmar ou a refutar diagnósticos pré-natais existentes, confirmando que podem existir discrepâncias substanciais entre os diagnósticos clínicos e os achados na autópsia [8, 9]. Um estudo realizado por Kock *et al.*, em 2003, identifica a autópsia como uma importante ferramenta de investigação e demonstra que em 10% das autópsias o diagnóstico foi alterado em relação ao previamente estabelecido e enfatiza o impacto para a melhoria do aconselhamento genético, bem como a diminuição do risco de recorrência de mortes de uma futura gravidez [10].

Ramalho *et al.*, em 2009, através de um estudo realizado num período de seis anos, avaliaram alguns casos de interrupção médica da gravidez (IMG) do Centro Hospitalar de São João (CHSJ), no Porto, e estabeleceram a correlação do diagnóstico pré-natal com os achados *post-mortem*, reafirmando a importância da autópsia [11].

Nos exames necrópsicos, as autópsias fetais são as que surgem em maior número por obedecerem a um período suscetível e incluem os abortamentos do período não-viável (até à 24ª semana de idade gestacional), as mortes fetais durante o período viável (após a 24ª semana) e as interrupções médicas da gravidez, por opção voluntária, por diagnóstico de anomalias fetais ou risco materno. As autópsias de recém-nascidos

podem dividir-se nas correspondentes ao período neonatal precoce (primeiros 7 dias de vida) e tardio (período desde o 7º dia de vida até ao 28º dia após o nascimento). As autópsias de lactentes compreendem o período entre o 28º dia de vida até ao 2º ano de idade [11].

A legislação portuguesa, acerca dos Centros de Diagnóstico Pré-Natal, recomenda o exame embriofetopatológico de todos os nados mortos e recém-nascidos falecidos que padeçam de anomalias ou da sua suspeita. Devem ser enviados também para as unidades de embriofetopatologia todos os óbitos de fetos com mais de 22 semanas de gestação assim como todas as crianças nascidas vivas ou falecidas antes de completarem 28 dias de vida. As IMG de causa fetal também deverão ser enviadas para estudo, independentemente da semana de gestação [4].

Os pais podem não concordar com a realização da autópsia por motivos religiosos, pessoais, culturais e socioeconómicos, no entanto, quando esclarecidos acerca do seu objetivo, tornam-se mais compreensivos acabando por entender a sua importância, aceitar a sua realização [1, 12, 13].

Quanto à obrigatoriedade da emissão do certificado de óbito fetal ou neonatal, a legislação dos países não é uniforme, no entanto, em Portugal é obrigatório a emissão do certificado de óbito através do Sistema de Informação dos Certificados de Óbito (SICO), pela Lei 15/2012 de 3 de abril, cuja finalidade deste sistema é permitir a articulação entre as entidades no processo de atestados de óbitos, para as situações de morte de fetos com mais de 22 semanas de gestação e crianças nascidas vivas antes de completarem 28 dias de vida [14]. É dispensado o certificado médico de óbito fetal nos casos de interrupção voluntária da gravidez, prevista na alínea c) do nº 1 do artigo 142º do Código Penal, e quando a interrupção da gravidez for espontânea, até às 24 semanas da gestação [15].

Posteriormente, o registo de óbito deve ser realizado no prazo de 48 horas numa conservatória ou registo civil a partir da data do falecimento ou data da realização da autópsia ou da sua dispensa (Código do Registo Civil, nº1 do artigo 192º) [14].

Os fetos com idade igual ou superior a 24 semanas de IG, a não ser que os pais autorizem a doação do cadáver para fins de ensino e de investigação, são restituídos aos serviços de origem após a autópsia para que seja realizado o serviço fúnebre [4].

1.2 A Autópsia Fetal e Peri-natal

No século XX, Edith Louise Potter (1901-1993), patologista pediátrica americana, foi a grande impulsionadora da autópsia fetal e peri-natal. Desde os anos trinta dedicou-se a estudar o desenvolvimento fetal e infantil. Os seus esforços nesta área permitiram que escrevesse um livro que se tornou uma referência a nível mundial na área da patologia do desenvolvimento “*Pathology of the fetus and newborn*”, em 1952 [16].

Atualmente, a autópsia fetal e peri-natal inclui o exame detalhado do hábito externo, com a fotodocumentação e avaliação pelo Raio-X ou *Faxitron*, em posição anatómica de decúbito dorsal, o exame do hábito interno com a dissecação anatómica, com a exploração das várias cavidades do corpo, o exame da placenta e do cordão umbilical [5]. O *Faxitron* é o exame radiológico do esqueleto e estruturas viscerais, através da injeção de líquido radiopaco, que garante a melhor qualidade visual em fetos com menos de 20 semanas de IG, devido à baixa densidade óssea [1].

O exame do Raio-X, deve ser incluído em todos os exames necrópsicos. Permite observar possíveis estruturas mineralizadas, calcificadas e a acumulação de gás, possibilita a recolha da medida dos ossos e a avaliação da maturação esquelética, identifica a existência de fraturas e defeitos ósseos, que poderiam não ser observados na avaliação macroscópica de que são exemplo as anomalias esqueléticas [6].

Conforme as recomendações publicadas em 1988 por *The Royal College of Pathologists* sobre patologia fetal e peri-natal, merece também estudo pormenorizado a placenta dos nados vivos de baixo peso no nascimento, considerando o peso corporal mínimo de 1500 gramas, gestações múltiplas, casos de patologia materna e patologia fetal (incluindo genética) e ainda quando existam alterações macroscópicas da placenta [5].

1.3 Parâmetros Antropométricos

A saúde infantil está à responsabilidade dos pediatras e médicos de família, no acompanhamento do crescimento e desenvolvimento das crianças nos vários grupos etários e, conseqüentemente, no reconhecimento em tempo certo, dos desvios da normalidade.

Quando se fala em crescimento e desenvolvimento é necessário esclarecer o conceito de antropometria como ciência que estuda o crescimento da espécie humana e compreende três critérios importantes: a escolha do método para a recolha dos dados, a validação com valores de referência e a interpretação adequada dos resultados. Se estes critérios forem validados a antropometria terá utilidade clínica e não compromete o valor epidemiológico dos dados [17].

É um método simples, universal, de baixo custo e não invasivo, utiliza utensílios simples para a avaliação mensurável das proporções do corpo humano: comprimento, peso corporal e diâmetros de todos os segmentos corporais, permite também o diagnóstico da existência de possíveis distorções fetais e neonatais [17].

A avaliação antropométrica dos vários segmentos corporais revela-se um procedimento clínico de grande utilidade e atua como um indicador de saúde pré e pós-neonatal, isto é, permite obter referências do desenvolvimento, avalia o estado de nutrição intrauterina e prevê o risco de síndromes metabólicas precoces e tardias [17]. É, por isso, uma ferramenta essencial de trabalho para neonatologistas, pediatras, patologistas do desenvolvimento e médicos de família.

Esta ciência desenvolveu-se entre século XIX e século XX, por Albrecht Dürer (1471-1528), como um ramo das ciências biológicas e foi definida “*como a ciência de medida do tamanho corporal*”. Já no período renascentista a preocupação com a fisionomia e as dimensões corporais geométricas levaram Leonardo da Vinci (1452-1519) através do seu desenho cânone a projetar o Homem Vitruviano, como o ideal clássico de beleza e proporção, dando à antropometria um papel relevante [18].

Para a recolha das medidas o sistema tradicional que representa a forma mais prática e antiga é o paquímetro [17, 18].

Os sistemas tridimensionais usam sistemas mais sofisticados como a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM) que possibilitam imagens internas em formato tridimensional [18].

Pereira da Silva *et al.*, 2007, descreve os procedimentos para a realização da antropometria em corpos pequenos. Em relação ao peso corporal, o seu registo deve ser realizado com algumas repetições, sempre em balanças precisas e calibradas, preferencialmente de leitura eletrónica, nos primeiros minutos de vida, com o RN despido e antes de qualquer ingestão de líquidos. No caso das mortes fetais os registos correspondem ao procedimento antes de se efetuar o exame necrópsico [17].

A determinação do peso na avaliação fetal é relevante pois ainda durante a gravidez permite a monitorização do crescimento intrauterino, através de comparação com curvas padrão estabelecidas para este parâmetro em função da idade gestacional, possibilitando a informação da existência ou não de restrição de crescimento intra-uterina (RCIU) [19]. A RCIU é considerada um processo patológico que afeta o crescimento fetal normal, resultando num feto de peso inferior ao esperado, e por este motivo, a possibilidade de morbilidade e mortalidade neonatal está presente [20].

A avaliação do peso corporal após o nascimento permite ainda estimar a idade gestacional, que é fundamental para determinar o perfil do recém-nascido. É importante identificar se o RN é leve para a idade gestacional (LIG), adequado para a idade

gestacional (AIG) ou grande para a idade gestacional (GIG). Este diagnóstico de peso corporal esclarece a condição de vitalidade do RN e permite inferir uma predisposição para determinadas doenças, por exemplo, os RN LIG parecem demonstrar resistência à insulina, diabetes tipo II e dislipidemia, assim como os RN GIG podem ser suscetíveis para a diabetes tipo II, doença metabólica e cardiovascular, por isso é do interesse de especialistas neonatais a avaliação do peso corporal, como critério de diagnóstico e alargado a todas as idades gestacionais em tempo oportuno.

O comprimento total, assim como o peso corporal, esclarecem acerca do estado de crescimento pré-natal através da massa magra e do crescimento esquelético. A sua avaliação é executada com uma fita métrica, régua ou paquímetro [17].

A figura 1 pretende representar o exame de alguns dos parâmetros antropométricos no recém-nascido e é aplicável da mesma forma aos exames necrópsicos em fetos. Os registos antropométricos são feitos de acordo com protocolos próprios, conforme o exemplo que se encontra na secção de anexos (anexo 1: Protocolo usado para o registo em Patologia de Desenvolvimento com a identificação do feto, descrição e registo macroscópico, registos dos parâmetros antropométricos e placenta, no CHSJ).

Na recolha da medição do comprimento total do corpo, que representa a medida da cabeça até ao calcanhar, representado na figura 1: (1) é importante que os eixos longitudinais da cabeça, pescoço, tronco e membros inferiores permaneçam alinhados e paralelos ao eixo longitudinal do instrumento, certificando-se que os joelhos fiquem estendidos [17]. Como alternativa, é possível a medida de outros segmentos corporais proporcionais ao da estatura, como o comprimento do pé, o comprimento do joelho ao calcanhar e o comprimento do cotovelo ao punho, exceto quando sejam visíveis displasias esqueléticas nos membros [17].

O comprimento céfalo-caudal (2) representa o comprimento desde a cabeça até ao cóccix, na qual o corpo deve estar em decúbito dorsal e as ancas fletidas em ângulo reto [17]. Esta medida, geralmente, deverá ser dois terços maior do que o comprimento total [1].

A figura 1 representa também a forma de recolha dos diferentes diâmetros corporais, que representam as dimensões esqueléticas, viscerais e adiposas, especialmente do abdómen e tronco do feto ou RN, útil também na avaliação da formação dos órgãos internos e avaliação nutricional neonatal. Esta análise é realizada através da fita métrica e é recomendável o registo do valor maior obtido em três medições [17, 21].

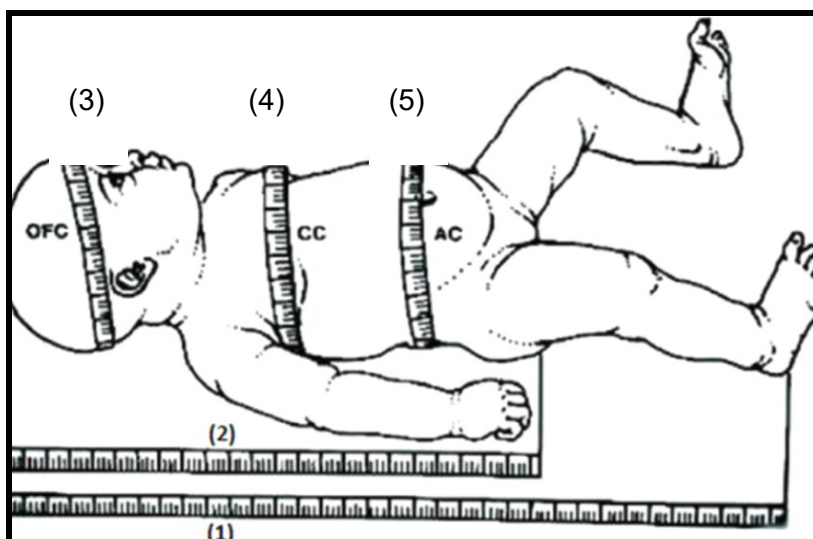


Figura 1- Representação do exame do comprimento total do corpo (1), comprimento do crânio-cóccix (2), perímetro cefálico (3), perímetro torácico (4) e perímetro abdominal (5) no recém-nascido (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

O perímetro cefálico (3) refere-se à dimensão do crânio e esta medida obtém-se a partir do posicionamento da fita métrica para se obter o maior diâmetro da caixa craniana. É importante que não se inclua parte do pavilhão auricular. É recolhido por cima do rebordo supraorbitário até à protuberância occipital externa. Esta medida reflete o crescimento do encéfalo, este parâmetro não varia nas primeiras 48 horas após o nascimento [17, 21]. As fontanelas devem ser palpadas, segundo a literatura, em cerca de 60% das crianças com a síndrome de Down nota-se uma terceira fontanela acima da fontanela posterior [21].

Para obter o perímetro torácico (4) é realizada a medição do tórax ao nível dos mamilos e deve ser avaliada ainda a distância inter-mamilar que representa a distância medida entre o centro dos dois mamilos. É importante observar a presença de dismorfismos do tórax, ombros e esterno.

O perímetro abdominal (5) é medível ao nível do umbigo e é fundamental inspecionar a presença de possíveis hérnias umbilicais ou outros defeitos da estrutura da parede abdominal. A forma de colheita destes perímetros em fetos está representada na figura 1.1 [22].

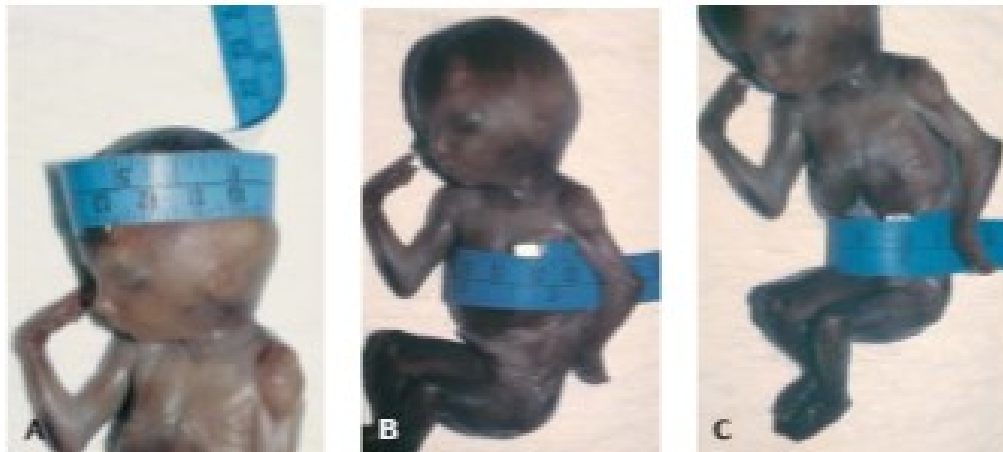


Figura 1.1 - Representação do exame do perímetro cefálico (A), perímetro torácico (B) e perímetro abdominal (C) no feto no exame necrótico (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Na avaliação dos membros, a medida plantar é realizada com a fita métrica ou paquímetro, desde a proeminência posterior do calcâneo até à porção mais distal do primeiro dedo *hálux*, representado na figura 2. Esta medida tem relevância particularmente em fetos de idade gestacional inicial [1].



Figura 2 - Representação do exame do comprimento do pé (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

O exame da mão, na figura 3, compreende a relação entre a palma e o do terceiro dedo. O tamanho do dedo (A) é analisado pela distância entre a prega de flexão proximal do dedo médio até à ponta do mesmo. A palma (B) representa a distância entre a prega distal do punho até à prega de flexão proximal do dedo médio [21].

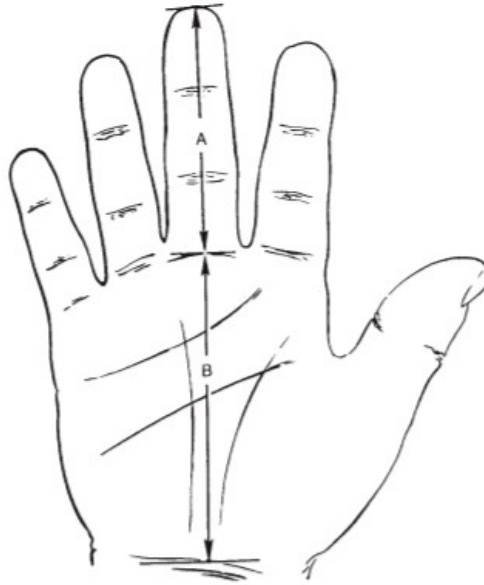


Figura 3 – Representação do exame da mão: comprimento do dedo (A) e da mão (B) (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Nas mãos e nos pés deve-se dar particular atenção ao número de dedos. Pode existir obliteração de algum dedo ou membro (agenesia), aumento no número de dedos (polidactilia) ou ainda a separação incompleta dos dedos (sindactilia)[21]. É importante analisar a fusão e forma das pregas das mãos e procurar assimetrias [6]. Para o efeito é usada a fita métrica ou o paquímetro [17].

Em relação à perícia facial, representada nas figuras 4, as medidas antropométricas permitirão de modo objetivo uma distinção mais precisa entre o normal e o anormal. É avaliada a forma, o crescimento craniofacial que possibilita a identificação de desvios e malformações e a quantificação do grau de dismorfia [23].

Faz parte integrante da avaliação os olhos e a região orbitária, na qual é importante analisar a distância entre os olhos uma vez que esta distância reflete o processo de crescimento do lobo frontal do cérebro durante o crescimento. O aumento anormal da distância entre os olhos pode resultar de um aumento da distância entre as órbitas (hipertelorismo ocular) ou do aumento da distância entre os cantos internos dos olhos (telecanto). Perante este facto é necessário medir de forma rigorosa para distinguir e identificar estas situações.

Com o auxílio de um paquímetro mede-se [21]:

- a distância intercantal interna que representa a distância entre os cantos internos de ambos os olhos (1);

- a distância intercantal externa que representa a distância entre os cantos externos de ambos os olhos (2);

- o comprimento da fenda palpebral que representa a distância entre o canto interno do olho ao canto externo do mesmo olho (3). Normalmente a fenda palpebral não deve ter inclinação. Análises da fenda palpebral pequena (blefarofimose) e oblíqua voltada para cima indicam quadros associados a algumas síndromes malformativas (por exemplo mongolismo) [21].

- a pirâmide nasal: representa a maior distância entre as asas do nariz e é importante o exame da permeabilidade das coanas.

- o *filtrum* e boca: o comprimento do *filtrum* representa a distância entre a base do nariz até ao bordo do lábio superior, na linha média (4); o comprimento da boca representa a distância entre as comissuras labiais e é mensurável também com o paquímetro. Valores para este comprimento acima do normal representam situações de macrostomia ou microstomia quando se verificam valores abaixo do normal [21]. A espessura e a presença de fendas labiais revelam também importância quando existem. A cavidade oral deve ser cuidadosamente examinada: o tamanho e o aspeto da língua, a forma do palato e das gengivas devem ser examinados para verificar a presença de possíveis alterações. A forma e posicionamento da mandíbula e queixo para a avaliação da presença de prognatismo (quando um ou ambos os maxilares se projetam para diante) ou micrognatia (quando há diminuição do maxilar inferior) [22, 23].

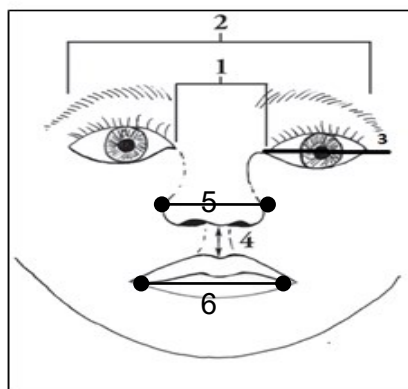


Figura 4 – Representação da perícia facial: Distância Intercantal Interna (1); Distância Intercantal Externa (2); Comprimento da Fenda Palpebral (3); Comprimento do *Filtrum* (4); Comprimento da Pirâmide Nasal (5); Comprimento da Boca (6) (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Os pavilhões auriculares representados na figura 5 são medidos através da distância entre maior eixo vertical da orelha, entre o bordo inferior do lóbulo até ao *hélix*

da orelha (extremidade superior do pavilhão auricular). Esta medida é útil no diagnóstico de algumas síndromes genéticas (na síndrome de *Down* observa-se menor). Os pavilhões auriculares também devem ser inspecionados em relação à sua inserção, à sua forma e posicionamento [21].

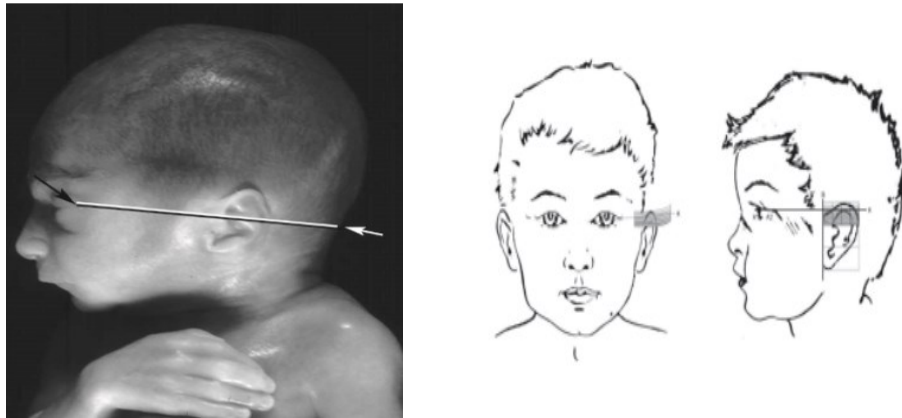


Figura 5 – Representação do exame dos pavilhões auriculares relação à sua inserção, forma e posicionamento (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

No pescoço e na nuca é importante analisar a presença ou não de edema nual provocado pela acumulação de líquido. A presença deste traduz o risco de síndrome de *Down*, possível também de ser identificado em exames ecográfico através da translucência da nuca, a presença de quistos, pescoços altos ou baixos também merecem atenção, assim como malformações e assimetrias em todos os segmentos corporais [21] .

Na coluna vertebral analisa-se a postura desta, desde o cóccix até o crânio e possíveis anomalias como fístulas, cistos e defeitos do tubo neural.

Na genitália externa e períneo são importantes identificar o sexo gonadal e a presença de malformações [1].

Nos meninos examina-se o pênis e a bolsa escrotal. O pênis deve ser medido esticado, utilizando-se uma régua, da sua base para a ponta. É importante localizar os testículos dentro da bolsa escrotal e avalia-se o tamanho dos mesmos [21].

O exame da genitália feminina normal apresenta a existência de três orifícios que correspondem a uretra, vagina e ânus respectivamente [21].

Com recurso ao exame de Raio-X ou *Faxitron*, procede-se à análise dos ossos do nariz, o número de costelas e procuram-se possíveis anomalias.

A literatura menciona a importância da medida dos ossos longos: úmero, rádio, cúbito, fémur, tibia, perónio e coluna vertebral, através do exame do Raio-X ou *Faxitron*,

para avaliar a IG a partir das treze semanas de gestação até ao termo da gravidez. O fémur é o mais comumente usado para determinar a idade gestacional na avaliação fetal [6].

Da mesma forma que os radiologistas e pediatras usam a presença dos centros de ossificação para determinar a idade e o crescimento na infância, também pode ser usada esta forma na análise pré-natal para estimar o crescimento fetal e o tempo de gestação [24]. Entre muitos, são avaliados por exemplo, o aparecimento do centro ósseo do calcâneo que se desenvolve à 26ª semana de IG, o centro ósseo femoral cujo desenvolvimento é à 36ª semana de gestação [6], entre outros mencionados na tabela I.

Tabela I: Representação dos centros de ossificação nas várias semanas de gestação (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

	<i>Week of gestation</i>		<i>Week of gestation</i>
Head		Vertebrae	
Mandible	7	Arches	
Occipital bone (squamous portion)	8	All cervical and upper first or second dorsal	9
Occipital bone (lateral and basilar portion)	9–10	All dorsal and first or second lumbar	10
Superior maxilla	8	Lower lumbar	11
Temporal bone (petrous portion, mastoid and zygoma)	9	Upper sacral	12
Sphenoid (inner lamella of pterygoid process)	9	Fourth sacral	19–25
Sphenoid (great wings)	10	Bodies	
Sphenoid (lesser wings)	13	From second dorsal to last lumbar	10
Sphenoid (anterior body)	13–14	From lower cervical to upper sacral	11
Nasal bone	10	From upper cervical to upper sacral	12
Frontal bone	9–10	Fifth sacral	13–28
Bony labyrinth	17–20	First coccygeal	37–40
Milk teeth (rudiments)	17–28	Structural arrangement	13–16
Hyoid bone (greater cornua)	28–32	Odontoid process of axis	17–20
Body		Costal process	
Clavicle (diaphysis)	7	Sixth and seventh cervical	21–32
Scapula	8–9	Fifth cervical	32–36
Ribs		Fourth, third and second cervical	37–40
Fifth, sixth, seventh	8–9	Transverse processes	
Second, third, fourth, eighth, ninth, tenth, eleventh	9	Cervical and dorsal	21–24
First	10	Lumbar	25–28
Twelfth (very irregular)	10	Lower Extremity	
Sternum	21–24	Femur (diaphysis)	8–9
Upper Extremity		Femur (distal epiphysis)	35–40
Humerus (diaphysis)	8	Tibia (diaphysis)	8–9
Radius (diaphysis)	8	Tibia (proximal epiphysis)	40
Ulna (diaphysis)	8	Fibula	9
Phalanges		Os calcis	21–29
Terminal	9	Astragalus	24–32
Basal third, second	9	Cuboid	40
Basal fourth, first	10	Metatarsals	
Basal fifth	11–12	Second, third	9
Middle third, fourth, second	12	Fourth, fifth, first	10–12
Middle fifth	13–16	Phalanges	
Metacarpals		Terminal first	9
Second, third	9	Terminal second, third, fourth	10–12
Fourth, fifth, first	10–12	Terminal fifth	13–14
Pelvic Girdle		Basal first, second, third, fourth, fifth	13–14
Ilium	9	Middle second	20–25
Ischium (descending ramus)	16–17	Middle third	21–26
Os pubis (horizontal ramus)	21–28	Middle fourth	29–32
		Middle fifth	33–36

É relevante citar que na análise antropométrica as características secundárias imprimidas pelo dimorfismo sexual como o tamanho do corpo, o desenvolvimento muscular e esquelético e ainda a distribuição da gordura são importantes para distinguir o gênero masculino e feminino. Em fetos e RN do sexo feminino existe maior quantidade de tecido adiposo, por isso o valor da antropometria das pregas cutâneas e perímetro abdominal são superiores enquanto que no sexo masculino há predomínio do desenvolvimento músculo-esquelético. Parâmetros como peso corporal, comprimento, perímetros cefálicos e torácicos são de valores mais elevados para o sexo masculino [17].

1.3.1 Exame da Placenta e do Cordão Umbilical

A placenta permite as trocas de produtos metabólicos e gasosos entre a mãe e o feto [24].

De acordo com a bibliografia [1], estima-se que entre 25 e 50% das placentas de gravidezes problemáticas traduzem alguma informação útil a respeito da gravidez e que entre 5 e 15% de todas as placentas contenham evidência de algum evento intrauterino: diagnóstico de prováveis infecções, cariótipo anormal e doença sistêmica materna, por isso é relevante o seu exame.

Ainda na observação neonatal é indispensável ter em conta o peso da placenta para a avaliação da relação com o peso corporal do feto ou RN e posteriormente a análise microscópica que avalia a maturidade da placenta de acordo com a IG [1]. As placentas excessivamente pesadas ou leves exigem uma análise mais cuidada [1, 6].

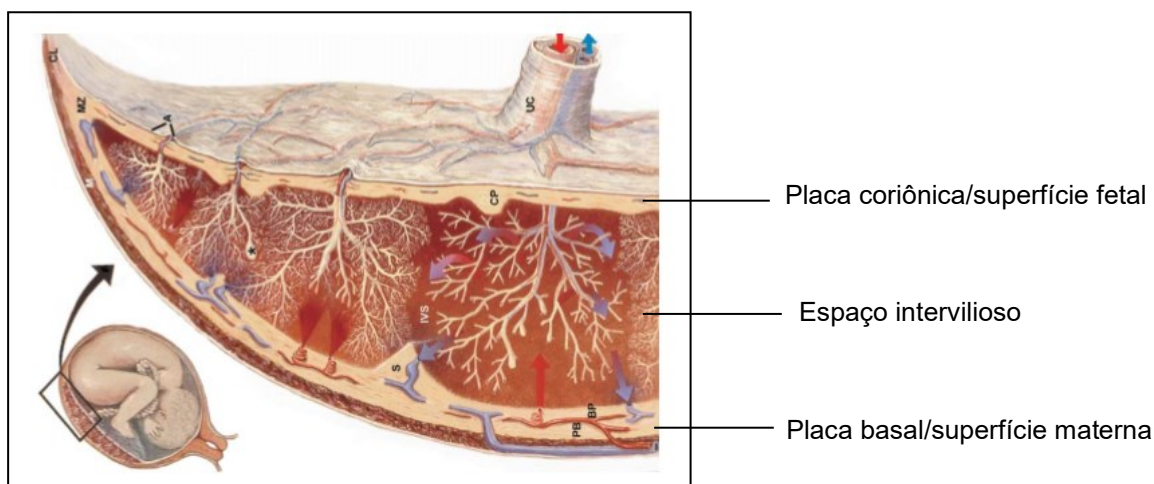


Figura 6 – Representação esquemática em corte transversal da estrutura da placenta (adaptado de Benirschke, 2006) [2].

A placenta, no estado normal, apresenta a superfície fetal, na placa coriônica, brilhante e de aspeto azulado, é revestida por uma membrana de consistência gelatinosa fina de âmnio e é nesta face que se encontra a inserção do cordão umbilical (primeira imagem da figura 6.1).

A superfície materna, na placa basal, normalmente tem cor castanha avermelhada, é formada por lóbulos ou cotilédones, aproximadamente quinze a vinte cotilédones que são definidos por septos, formados por invaginações de decídua e vilosidades dentro do parênquima placentário. As vilosidades projetam-se da placa coriônica para o espaço interplacentário e são diretamente circundadas pelo sangue materno [6] (segunda imagem da figura 6.1).

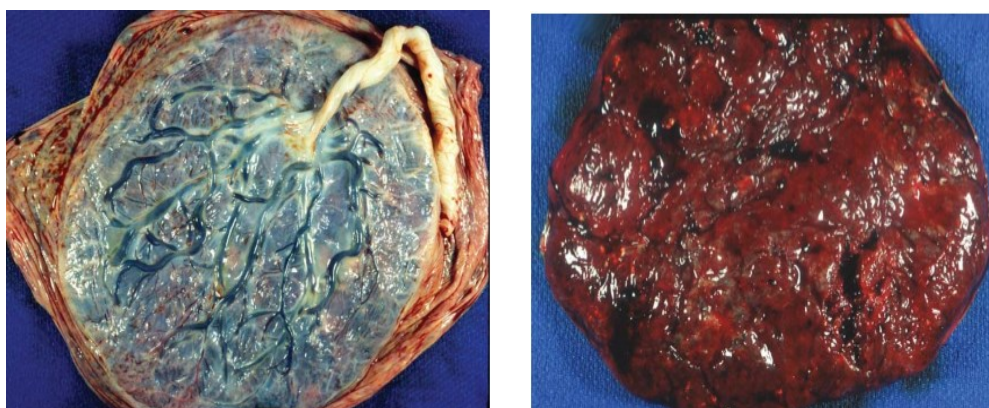


Figura 6.1 – Representação da face fetal (primeira imagem) e da face materna (segunda imagem) da placenta (adaptado de Kaplan, 2007) [3]

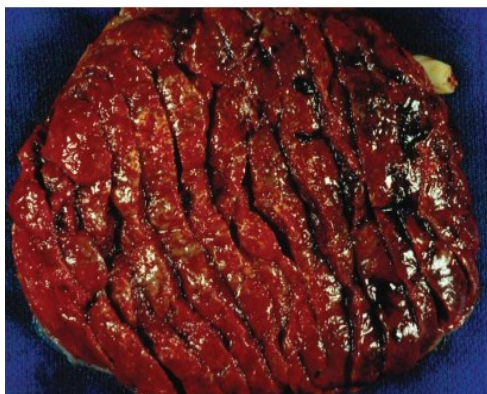


Figura 6.2 - Representação do corte do parênquima da placenta da face materna (adaptado de Kaplan, 2007) [3]

No exame da placenta é importante que a sua lavagem seja rigorosa em água abundante, devido ao elevado número de vasos sanguíneos que a irriga e à textura esponjosa. A fixação deve cumprir o tempo de cerca de 48 horas e os registos macroscópicos são feitos em protocolos específicos.

A análise macroscópica placentar traduz-se em registos fotográficos e descrição das superfícies fetal e materna, na avaliação da zona de inserção do cordão umbilical no disco corial e ainda na análise das membranas em relação à textura, cor e aspecto. O peso deve representar o disco amniótico após a dissecação do cordão umbilical e das membranas. As dimensões do disco corial na sua expressão máxima compreendem o comprimento x largura x espessura [6]. A figura 6.2 representa o corte da placenta pela face materna.

Na gravidez a gestação pode ser simples ou múltipla. Na gestação simples a placenta é única e na gestação múltipla a placenta é gemelar.

Para o cordão umbilical (CU) importa descrever o tipo de inserção no disco placentar, verificar o seu comprimento e diâmetro médio e o número de vasos e presença de alterações, como a existência de formação de nós, espiral alterada, zonas de enfartes e outros achados considerados anormais.

A sua inserção na superfície materna é central ou paracentral quando o C.U se insere na zona central do disco; marginal ou paramarginal quando o C.U se insere na zona periférica e velamentosa quando a inserção se verifica nas membranas [24].

Está descrito na literatura, que o C.U aproxima-se do comprimento máximo à 28ª semana de gestação, contudo, o seu crescimento continua até ao parto, comprimento que se aproxima do comprimento total do feto [1].

A circulação fetal é garantida através de duas artérias e uma veia, estes vasos estão envolvidos num tecido gelatinoso constituído pela glicoproteína chamado *Geleia de Wharton*, com função de proteger os vasos sanguíneos. Estes vasos possuem bastante

elasticidade o que permite, após a secção no parto, uma rápida constrição e contração [24].

O cordão umbilical, assim como a placenta, requerem análise macroscópica e microscópica através de um fragmento representativo do topo materno (aproximadamente a 2 cm acima da superfície fetal) e um fragmento do topo fetal [25].

A figura 7 representa o número de vasos do cordão umbilical representado em corte transversal.



Figura 7 - Representação do número de vasos do cordão umbilical representado em corte transversal (adaptado de Kaplan, 2007) [3]

Em relação ao exame do hábito interno do cadáver é realizado através do método tradicional da autópsia [1], são pesados os órgãos e colhidos fragmentos representativos destes, tal como de lesões de interesse para posterior avaliação microscópica. Pode ainda efetuar-se a colheita de material para estudos complementares tais como exames microbiológico, genético ou bioquímico [1].

Aquando a conclusão do exame do hábito externo, interno e estudo microscópico, é elaborado o relatório final pelo médico especialista em Patologia do Desenvolvimento em que se determina a idade gestacional e a causa de morte.

1.3.2 Fatores que influenciam a Avaliação Antropométrica

No exame necrópsico a análise antropométrica pode ser comprometida por determinados fatores, destacando-se o estado de preservação e maceração do feto e posteriormente pela fixação como forma de conservação dos tecidos para as técnicas laboratoriais [26-28].

In útero, após a morte fetal inicia-se um processo de autólise por ação da atividade enzimática que progressivamente destrói a normal arquitetura dos tecidos e associa-se a alterações degenerativas por maceração (figura 8).

A avaliação do grau de maceração permite estimar o tempo de retenção intrauterina e consequentemente estimar à quanto o tempo ocorreu a morte fetal. Os primeiros sinais da maceração consistem no deslizamento e descamação da pele e são

visíveis entre as seis horas e as doze horas, correspondendo a uma maceração ligeira; após vinte e quatro horas de retenção observa-se descamação extensa da pele com formação de bolhas entre a derme e a epiderme, correspondendo a um estado de maceração moderada; após quarenta e oito horas de retenção os órgãos internos e tecidos conjuntivos apresentam uma tonalidade arroxeada difusa devido à hemólise. Na fase de maceração grave, a partir do quinto dia de retenção do feto no útero, há disrupção dos ossos cranianos com extravasamento de material encefálico. Os fetos retidos no tempo superior a duas semanas apresentam sinais de mumificação [6].

Todas estas alterações sofridas pelo feto, induzidas pela maceração e autólise, alteram a sua normal fisionomia, medidas e pesos. Neste contexto, o comprimento do pé é uma medida fidedigna, uma vez que tem a vantagem de não sofrer grandes alterações pelos processos de maceração e autólise [6, 29].

No laboratório de Anatomia Patológica (AP) usam-se diferentes técnicas de coloração histológica, uma delas é a *Hematoxilina & Eosina*, por rotina, na qual se usam os corantes do mesmo nome para se destacar os vários constituintes celulares.



Figura 8 – Representação do grau de maceração de fetos: (A) morte fetal com menos de 6 horas - hiperemia de pele de face e hemorragia petequial no peito; (B) morte fetal aproximadamente 8 horas - descamação da pele com bolhas; (C) morte fetal em torno de 36 horas - feto com queda da pele; (D) morte fetal 3-4 dias - extensa descamação da pele; (E e F) morte fetal aproximadamente 1 semana - descamação da pele, sobreposição de suturas e boca aberta (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

Quando ocorre a autólise e maceração do feto verifica-se um aumento da perda do detalhe nuclear pelo que seria inapropriado o uso desta técnica, no entanto, a coloração de *Tricrómio de Masson* e *Reticulina* podem delinear o detalhe da arquitetura e permitir a avaliação do desenvolvimento dos órgãos e identificação de anomalias [6].

É importante o uso de procedimentos que garantam a preservação celular a nível dos tecidos, para esse efeito usam-se técnicas que assegurem a preservação dos tecidos através do processo da fixação. O objetivo centra-se em evitar a autólise por ação de enzimas ou bactérias, pelo que a amostra retirada para posterior análise deve ser colocada de forma célere numa solução líquida. As soluções químicas são as mais usadas nas técnicas de APCT. As amostras são imersas numa solução de agentes desnaturantes que estabilizam as moléculas formando pontes com as moléculas vizinhas à medida que penetram nos tecidos. Rotineiramente, os laboratórios de AP usam o formaldeído a 10% [30], no entanto este método de preservação pode alterar proporcionalmente as dimensões e pesos dos órgãos [28] segundo estudos de Guihard-Costa *et al.*, em 2002.

1.4 O desenvolvimento fetal e neonatal

O desenvolvimento fetal e neonatal caracteriza-se por atingir determinados patamares possíveis de quantificar para descrever o desenvolvimento, são exemplos a maturidade óssea e visceral que são avaliados no exame necrópsico, e através destes é possível estimar a idade gestacional [31-34], uma vez que ao longo da gestação o crescimento é acompanhado de várias mudanças de desenvolvimento [35].

Vários autores falam da importância de uma avaliação multiparamétrica para a análise das fases do desenvolvimento, usando para isso também a avaliação macroscópica e histológica dos órgãos ao invés apenas do exame radiológico, peso corporal e antropometria, uma vez que a variabilidade da maturação dos órgãos se mantém constante [1, 6].

São exemplo de algumas das características histológicas dos órgãos usadas para esta avaliação: a contagem radial dos alvéolos pulmonares e as fases de desenvolvimento do pulmão [31] e a contagem radial de glomérulos no rim [33].

Outro critério precioso para delinear a maturação fetal consiste em estabelecer o mapeamento dos giros cerebrais através das suas dimensões e desenvolvimento [1, 36]

A figura 9 pretende esquematizar desenvolvimento dos giros cerebrais entre a 22^a e 40^a semana de gestação.

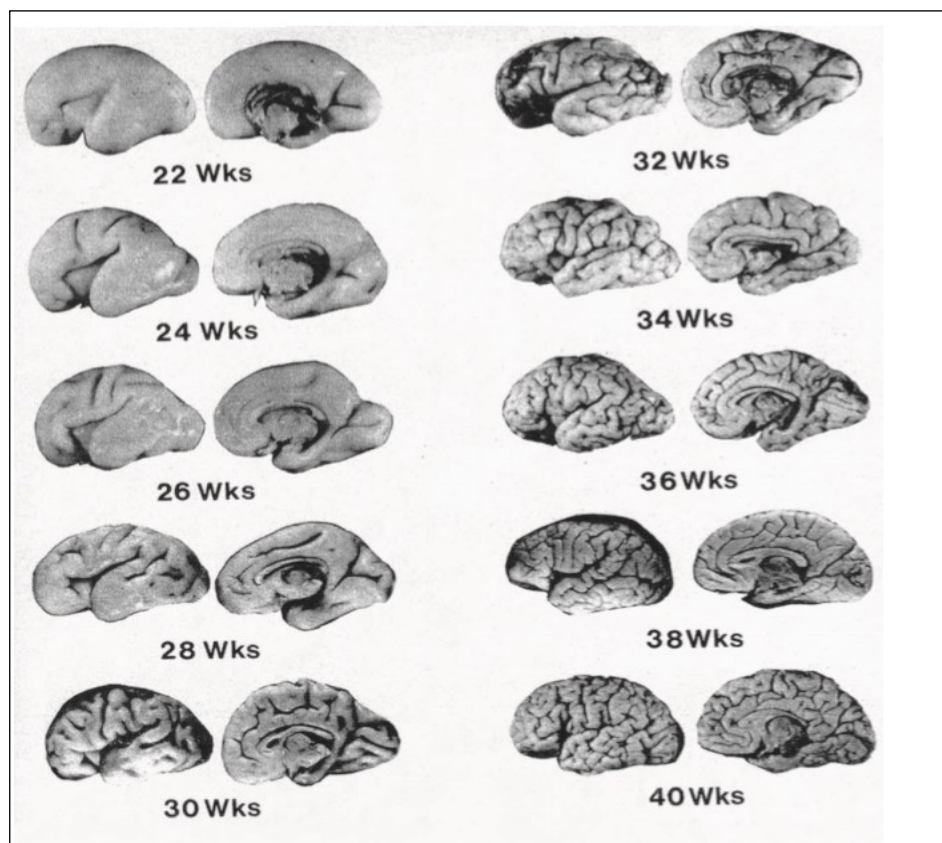


Figura 9 - Desenvolvimento dos giros cerebrais entre a 22ª e 40ª semana de gestação (adaptado de Gilbert-Barness, 2005) [1]

1.5 Importância do uso de tabelas de referência e estudos realizados

O desenvolvimento fetal e neonatal obedece a padrões reconhecidos. Neste contexto têm sido realizados alguns estudos que permitiram a construção de tabelas e curvas de crescimento de referência, protótipos para estabelecer a maturidade e IG, com base na avaliação de fetos e recém-nascidos sem patologia dismorfológica valorizável [37-46].

Através da determinação precisa dos parâmetros antropométricos mais apropriados e da sua interpretação face aos valores de referência para a idade gestacional, disponíveis nas tabelas antropométricas, é possível detetar e avaliar com segurança as alterações do crescimento e desenvolvimento. Muitas destas alterações, de que são exemplo as síndromes dimórficas como alterações craniofaciais e corporais, são por vezes muito ténues e difíceis de reconhecer quando comparadas com outras anomalias macroscópicas *major*.

Para a construção das tabelas antropométricas é importante que a idade gestacional seja determinada com rigor, usando todos os dados disponíveis. A idade gestacional é calculada a partir do primeiro dia da data da última menstruação, expressa em semanas. Na existência de dúvidas pode ser ajustada com os dados da ecografia quando realizado no primeiro trimestre [24, 47].

É importante definir inicialmente o conceito de “normal” e “anormal” no desenvolvimento fetal e neonatal, para se proceder à exclusão de critérios que possam desequilibrar um padrão representativo [42].

Zhang J. *et al.*, em 2010, consideram que existem ambiguidades na atual definição de normalidade no que respeita ao desenvolvimento fetal, sendo este tema considerado por isso um desafio para a clínica. Os autores revêm a literatura em torno desta definição e enfatizam a importância de uma referência de população ou padrão de população, distinguindo-as na medida em que a primeira pode enviesar o estudo por incluir uma amostra da população total, (incluindo todos os casos, por exemplo os recém-nascidos prematuros) enquanto uma amostra padrão inclui apenas variáveis selecionadas ditas normais, uma vez que o objetivo será estabelecer uma amostra homogênea [48].

A criação de tabelas com dados de maior diversidade étnica e geográfica e com maiores números não representa, no entanto, um padrão de uma população específica. Em suma, muitos dos estudos utilizam metodologias diferentes: definem diferentes critérios de exclusão, usam diferentes definições de idade gestacional, alguns não têm uma amostragem representativa e baseiam-se em populações diversas [37-46].

Sabe-se que os parâmetros antropométricos estão no geral dependentes de diversos fatores que podem variar entre as populações tais como: a tendência secular, no seu processo dinâmico bio-social (ambiental, geracional e genético), a etnia, os hábitos alimentares, o nível de cuidados de saúde na população, os fatores socioeconómicos, a exposição a fatores de riscos, a localização geográfica e a altitude [6, 27], o número de partos anteriores, uma vez que este dado está relacionado com o aumento do tecido adiposo nos fetos e RN, refletindo-se no aumento do peso corporal e diâmetros corporais e ainda o género sexual [49].

Neste contexto, alguns autores têm recomendado que as tabelas de referência usadas em cada centro sejam desenvolvidas a partir de valores obtidos em populações locais para garantir a sua adequação [50] [51]. Da mesma forma se destaca que estes dados necessitam de uma revisão periódica em função da tendência secular, ou seja das modificações na mesma população ao longo dos tempos.

Acerca da população portuguesa, o Professor Doutor Manuel Sobrinho Simões, referiu esta realidade da “tendência secular” e da dinâmica das variações na população,

faz menção ao genoma dos portugueses e cita: “Portugal *deveria ser mais monótono, mais homogêneo em termos genéticos, relativamente aos restantes povos europeus. Pelo contrário temos uma extraordinária diversidade genética, na medida em que nos misturámos com muitos outros povos do mundo ao longo dos séculos*” [52] . Sobrinho Simões reconhece este fenómeno como dinâmico e não estático e neste contexto categorizar os parâmetros antropométricos é fundamental, no entanto, sem atualizações periódicas das tabelas de referência em função da mudança nas populações não serão válidas para a comunidade pediátrica médica.

1.6 O Panorama Português

A construção de tabelas antropométricas para determinar a IG e o crescimento de fetos e RN é um processo lento que exige elevados recursos humanos e materiais, talvez por esta limitação os profissionais de saúde nacionais optem pela utilização de curvas internacionais.

Naturalmente, de forma transversal, emergiu no corpo clínico nacional a reflexão e a crítica ao uso das tabelas antropométricas internacionais e antigas, que compilam dados de grande diversidade étnica e geográfica de populações não adaptadas para o uso das populações contemporâneas [53]. Estas demonstram enviesar a classificação da IG, como por exemplo a tabela clássica de Lubchenco *et al.*, [54] usada há cerca de cinquenta anos por neonatologistas e pediatras de todo o mundo que comparam diferentes populações e consequentemente diferentes bióticos [53].

Dada esta preocupação, nos últimos anos, vários investigadores portugueses desenvolveram estudos para o parâmetro do peso corporal na população infantil portuguesa e para a sua interpretação e aplicabilidade somente nas crianças portuguesas [19, 20, 50, 55-58], na tentativa de caírem em desuso as tabelas internacionais.

Santos, R. *et al.*, em 2011, através de um estudo observacional retrospectivo, analisaram e compararam várias tabelas estrangeiras de peso corporal fetal comumente utilizadas em Portugal, de forma a verificar as diferenças e assim a sua validade. De um conjunto de sete, cinco tabelas demonstraram diferenças estatisticamente significativas para a proporção de recém-nascidos, apenas uma se aproximava dos valores padrão. A tabela clássica comumente usada em Portugal por neonatologistas (Lubchenco *et al.*, 1963) demonstrava os piores resultados. Os autores apontam como principais limitações a falta de rigor na inclusão das variáveis usadas, datação imprecisa do tempo de gravidez, a falta de determinação dos sexos dos RN e realçam ainda a importância da criação de valores nacionais ou mesmo regionais [58].

Face ao reconhecimento da importância da criação de valores para Portugal, recentemente em 2016 a mesma equipa de investigadores portugueses, através de um estudo retrospectivo de dados de nascimentos e exames ecográficos, apresentam e validam um padrão nacional para o peso corporal ao nascimento e curvas de referência para intervalos da 24^a à 42^a semana de IG. Referem que os dados recolhidos proporcionam a criação de padrão nacional, na medida em que têm em conta uma base de dados de recém-nascidos portugueses selecionados [50] e, em setembro de 2017, foi possível noticiar “*CINTESIS tira novas medidas aos bebés portugueses*”, em “Notícias Universidade do Porto”, publicado no *European Journal of Obstetrics & Gynecology* [59].

Atualmente, na cidade do Porto existem centros especializados na prática da Patologia do Desenvolvimento e estão distribuídos pelos principais hospitais centrais, porém, estes centros especializados usam tabelas de referência estrangeiras para determinar a IG dos fetos e RN nos exames necrópsicos clínicos.

Embora não seja o âmbito de estudo deste trabalho, importa saber que para lactentes e crianças jovens, com o objetivo de internacionalizar um padrão único, em abril de 2006, a Organização Mundial de Saúde (OMS) juntamente com o *National Centre for Health and Statistics* (NCHS) publicaram novas curvas de padrões de crescimento infantil para avaliar o crescimento e o desenvolvimento em todo o mundo para as idades compreendidas entre zero e cinco anos [60]. O estudo foi realizado entre 1997 e 2003 e foram usados dados de pesquisa de 8500 crianças de origens étnicas e contextos culturais diferentes (Brasil, Gana, Índia, Noruega, Omã e Estados Unidos da América [61].

Evidencia-se, desta forma, que contribuições exatas de tabelas antropométricas de referência auxiliam os pediatras e outros especialistas da área neonatal na classificação da IG e desenvolvimento para ser possível o prognóstico de crianças de padrões de crescimento baixos e elevados. Contudo, para a população portuguesa, não são usadas tabelas de referência portuguesas para a avaliação clínica neonatal e exame necrópsico.

1.7 Organização e Considerações Medico Legais. Importância do uso de tabelas antropométricas na avaliação Médico-legal

A medicina legal na sua extensa dimensão de atuação e através do conhecimento médico e biológico responde, comprovando com evidências científicas, às questões levantadas a nível legal promovendo a aplicação da lei de forma isenta, imparcial e objetiva.

O acesso aos meios de prova através da medicina legal e restantes ciências forenses tem hoje em dia um papel fulcral na medicina social e na consciencialização dos Direitos Humanos.

A articulação da medicina-legal com as ciências biológicas e com o Direito confere-lhe uma abrangência transdisciplinar e interinstitucional, para melhor resolução de casos de ilegalidade que possam surgir. A Medicina Legal recorre a áreas especializadas como: a tanatologia forense, clínica médico-legal, psiquiatria forense, toxicologia forense, genética e biologia forense, anatomia patológica forense, psicologia forense, criminalística, antropologia forense, odontologia, e outras [62]. Esta ciência desenvolve-se no Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (INMLCF) que é um organismo central com jurisdição sobre todo o território nacional, com delegações distribuídas por Coimbra, Lisboa e Porto e gabinetes médico-legais [63].

Sendo a infância considerada um período vulnerável com a necessidade de proteção e cuidados especiais, designadamente de proteção jurídica adequada antes e após o nascimento, surgiu a necessidade de garantir proteção a nível legal, sendo promulgada na Declaração de Genebra dos Direitos da Criança de 1924 e em organizações internacionais a defesa e o bem-estar das crianças [64].

Os crimes contra crianças continuam a ser uma realidade grave, a violência física, violência psicológica, mutilações, abandono e maus tratos subsistem, assim como os homicídios chamados de "honra", perpetuados estes ainda em muitas culturas [65].

A OMS sobre os Abuso de Crianças definiu: "*O abuso infantil ou o maltrato constituem todas as formas de maus-tratos físicos e / ou emocionais, sexuais, negligência ou tratamento negligente ou comercial ou outra exploração, resultando em danos potenciais à saúde da criança, desenvolvimento ou dignidade no contexto de um relacionamento de responsabilidade, confiança ou poder*" [66].

A Medicina Legal assume um papel indispensável para o esclarecimento das questões legais de crimes relacionados com a infância e maternidade, constitui desta forma, um auxílio importante para o enquadramento legal que lhe será atribuído pelo Direito Penal [62].

Um dos exemplos em que a perícia médico-legal é determinante para aferir sobre a existência de crime é o caso da interrupção de gravidez em que é essencial a correta determinação da IG para o enquadramento legal através de tabelas específicas e fidedignas.

Na realização da autópsia médico-legal de um feto, RN ou lactente, é importante confirmar as circunstâncias da morte, se esta foi provocada ou natural, a possibilidade de um aborto provocado ou espontâneo ou ainda a possibilidade de infanticídio.

A palavra aborto deriva etimologicamente do latim *abortus* e na linguagem médica consiste no “*ato da expulsão de um feto, de forma espontânea ou provocada, antes de ele completar o seu desenvolvimento*” [67].

A OMS definiu o aborto inseguro como “*um procedimento para terminar uma gravidez realizada por pessoas que não possuem as habilidades necessárias ou em um ambiente que não está em conformidade com padrões médicos mínimos ou ambos*” [60].

Ao longo da história, a prática do aborto, passou por diferentes análises do ponto de vista moral, ético, legal e religioso, sendo ainda na atualidade um assunto controverso. Existiram várias práticas ocultas para induzir o aborto, ignorando-se a duração da gravidez e o método usado, através de processos rudimentares e perigosos, como o uso de essências cáusticas por via oral ou vaginal ou a inserção de varas no útero, ignorando-se igualmente o risco de vida para a mulher ao submeter-se a determinadas condições.

Sabe-se que as características sociais, políticas, o *status* socioeconómico, o grau de escolaridade e acesso à informação e aos cuidados de saúde influenciam na tomada de decisão [60].

A lei portuguesa sofreu alterações ao longo dos tempos face ao aborto. A interrupção médica de gravidez está despenalizada desde 1995 segundo o artigo nº 142 do DL nº 48/95 de 15 de março. Posteriormente foi alterada em 2007, segundo regulamentação expressa do artigo nº 142º, Lei n.º 16/2007 de 17 de abril [68].

A interrupção de gravidez tem enquadramento legal quando:

- “*constituir o único meio de remover perigo de morte ou de grave e irreversível lesão para o corpo ou para a saúde física ou psíquica da mulher grávida*” (art.º 142, nº 1, a);
- “*se se mostrar indicada para evitar perigo de morte ou de grave e duradoura lesão para o corpo ou para a saúde física ou psíquica da mulher grávida e for realizada até às 12 semanas de gravidez*” (art.º 142, nº1, b);
- “*houver seguros motivos para prever que o nascituro virá a sofrer, de forma incurável, de grave doença ou malformação congénita, e for realizada nas primeiras 24 semanas de gravidez, excepcionando-se as situações de fetos inviáveis, caso em que a interrupção pode ser praticada a todo o tempo*” (art.º 142, nº1, c);
- “*a gravidez tenha resultado de crime contra a liberdade e autodeterminação sexual e a interrupção for realizada nas primeiras 16 semanas*” (art.º 142, nº1, d);
- “*for realizada, por opção da mulher, nas primeiras 10 semanas de gravidez*” (art.º 142, nº1, e).

A interrupção de gravidez por patologia fetal deve ser sempre submetida a uma comissão técnica de certificação para avaliação, nomeada pelo órgão máximo da instituição de saúde. A comissão técnica é constituída por três ou cinco médicos, como

membros efetivos e dois suplentes. É obrigatório fazerem parte desta equipa: um obstetra com experiência em ecografia, um neonatologista e também um geneticista [11].

Em situações em que a mulher grávida seja menor de 16 anos ou psiquicamente incapaz, o consentimento é prestado pelo representante legal, ou, na sua falta, por um parente da linha colateral.

As *legis artis* obedecem a um Código Deontológico e representam uma dimensão importante na medicina. Qualquer intervenção no domínio da saúde tem de respeitar o imperativo ético e só pode ser efetuada após ter sido prestado pela pessoa em causa o seu consentimento livre, esclarecido e responsável. O Consentimento Informado com a sua estrutura jurídica delibera a autonomia e vontade da paciente em todo o tipo de intervenção médica, estabelece que *“todo paciente tem o direito de decidir livremente, depois de devidamente informado, entre as diversas opções clínicas que pode se submeter, podendo, inclusive, optar pela recusa ao tratamento”* [69].

A verificação das circunstâncias que tornam não punível a interrupção da gravidez é efetuada por um médico, ou sob a sua direção, num estabelecimento de saúde oficial ou oficialmente reconhecido, é sempre certificada em atestado médico e o número de semanas de gravidez é comprovado ecograficamente, ou por outro meio adequado.

Em setembro de 2017 um estudo acerca da estimativa de abortos seguros e inseguros em todo o mundo, publicado na revista científica médica *The Lancet*, estimou que 25,1 milhões de abortos inseguros ocorreram mundialmente entre 2010 e 2014, dos quais 24,3 milhões (97%) em países em desenvolvimento como a Ásia, África e América Latina, realizados sem especialistas, com recurso a métodos inseguros, como o uso de misturas tóxicas à base de plantas, curetagem afiada ou a introdução de objetos estranhos [70].

Os países desenvolvidos no Norte da Europa e América do Norte demonstraram ter pequenas taxas de aborto, e estes, quando realizados são de forma segura por um profissional de saúde especializado com recurso aos métodos recomendados pela OMS.

As leis permissivas sobre aborto, acesso à informação e uso de anticoncecionais, o desenvolvimento económico, níveis de igualdade de género e serviços de saúde de qualidade potenciam esta realidade [70].

Face às evidências da saúde relacionadas com a morte e morbilidade das mulheres e como tentativa de resposta para as questões dos direitos humanos, éticos e legais, existe a tentativa de colmatar práticas deficientes com o uso de condições seguras implementadas por especialistas e membros de painéis internacional.

A OMS propôs recomendações clínicas para prestadores de cuidados de saúde feminina como a individualização dos casos, o estado clínico da mulher, a preferência do

método, o tempo de gestação, o uso de fármacos específicos como a mifepristona e/ou misoprostol e a aspiração por vácuo [71].

Ainda subjacentes à temática do abuso infantil estão mencionadas as situações de infanticídio, em que a mãe mata o filho sob condições psicológicas alteradas. A medicina legal assume um papel complementar com a confirmação da IG do cadáver na autópsia e na verificação do estado psíquico da mãe, com recurso à Psiquiatria Forense.

Nos séculos XIX e XX, na Índia, o infanticídio era executado principalmente sobre o sexo feminino como forma de os progenitores evitarem pagamentos do dote associado ao casamento das filhas. O infanticídio feminino demonstrava o *status* social das famílias (Vishwanath 2000, *apud* Kumar 2001) [72].

Segundo a OMS, não é fácil identificar os casos de infanticídio e a sua incidência, mesmo nos países em desenvolvimento. Em vários estados dos EUA foram emitidos certificados de óbito com outras causas de morte como a síndrome de morte súbita infantil ou acidentes [73, 74].

O Infanticídio encontra-se previsto e é punível com prisão de 1 a 5 anos na legislação penal portuguesa pelo artigo 136º do Código Penal, Decreto-Lei n.º 48/95 (1995), é determinado perante a situação em que se verifica que *“a mãe que matar o filho durante ou logo após o parto e estando ainda sob a sua influência perturbadora”* [75].

Friedman *et al.*, em 2007, esclareceu este conceito como *“o filicídio materno”*, definido como *“assassinato infantil pela mãe no primeiro ano de vida”*. A expressão *“no primeiro ano de vida”* poderá levantar controvérsia em relação ao espaço temporal, fazendo desta perícia um desafio [76]. No entanto, não é evidente reconhecer o infanticídio em situações isoladas. Facilmente pode ser interpretado como um caso de homicídio e mau trato infantil. Para determinar o infanticídio será fundamental na primeira instância identificar a parturiente, analisar o contexto clínico e a condição psicológica em que se encontra, para assim ser exequível o diagnóstico diferencial entre homicídio ou infanticídio.

O quadro psico-psiquiátrico encontrado na parturiente será determinante, bem como a análise multidimensional através de equipas multidisciplinares, como psicólogos, psiquiatras, médicos legais e obstetras.

O pré e pós-parto é um período exigente caracterizado por grandes transformações biológicas, alterações neuro-químicas com oscilações rápidas nos níveis hormonais, físicas e emocionais e por isso, de maior vulnerabilidade para a futura mãe. Estão descritas várias perturbações psiquiátricas associadas a esta fase: o *blues* pós-parto, caracterizada por frequentes episódios de choro, irritabilidade, confusão e ansiedade; a depressão e a psicose. Pode-se definir este estado transitório do pós-parto

como um espectro vasto, caracterizado também pela instabilidade emocional transitória do humor, agitação e delírio [77].

A sinalização precoce e o diagnóstico desta patologia são elementares para os cuidados pós-parto e muitas vezes os sinais desta patologia surgem antecipadamente ao parto.

Conforme a edição de Rai, S. *et al.*, em 2015, que tem por base publicações em vários países, a psicose pós-parto é observada em 1 a 2 mulheres em 1000 mulheres nas primeiras duas a quatro semanas após o parto. A depressão pós-parto é observada em 10-13% das mães, e o *blues* pós-parto está presente em 50-75% das mulheres pós-parto [77].

Em suma, na perícia médico-legal a identificação correta da idade da criança, através do uso de tabelas antropométricas e o reconhecimento de transtornos psiquiátricos no estado pós-parto pelas sociedades de psiquiatras, auxilia o sistema legal de modo que a inimputabilidade ou imputabilidade das parturientes não seja avaliada apenas pelo sistema judicial [78].

2. Objetivo

2.1 Objetivo Principal

Este trabalho pretende efetuar uma revisão bibliográfica das principais intervenções na área da antropometria fetal e peri-natal para a determinação da idade gestacional na autópsia fetal e peri-natal.

Os objetivos específicos deste trabalho consistem em:

- Perceber a utilidade da Antropometria Fetal e Peri-natal na autópsia clínica e médico-legal;
- Pesquisar, através de bases de dados eletrónicas, publicações de referência acerca da Antropometria Fetal e Peri-natal para a determinação da idade gestacional e identificar possíveis lacunas na sua utilização;
- Demonstrar a importância do desenvolvimento e atualização dos padrões de referência para as populações, nomeadamente a população portuguesa, para a determinação da idade gestacional.

3. Materiais e métodos

3.1 Investigação

As questões que inicialmente conduziram esta investigação foram:

(1) Qual o método usado na autópsia fetal e perinatal para a determinação da idade gestacional em centros especializados, como o Centro Hospitalar de São João

(2) Apurar se podemos utilizar na nossa população as tabelas standard de outras populações para determinar a idade gestacional.

3.2 A Unidade de Autópsias do Serviço de Anatomia Patológica do CHSJ, no Porto

Esta unidade é descrita neste parágrafo por constituir uma unidade de referência nacional.

Os exames fetais e perinatais contêm um conjunto de procedimentos a cumprir de modo a garantir um enquadramento em redes de referência hospitalar, atualmente designadas de Redes Nacionais de Especialidades Hospitalares e de Referência (RNEHR), na medida em que adotam um papel orientador e regulador das relações de complementaridade interinstitucionais de prestação de cuidados de saúde [4].

Esta unidade é parte integrante do centro de diagnóstico pré-natal do CHSJ. Este hospital foi categorizado como centro de apoio peri-natal diferenciado na zona norte pelo desenvolvimento do programa de promoção de saúde materno-infantil em 1990 [79].

Dispõe de uma sala de autópsias moderna e equipada que garante todas as condições de trabalho e segurança, uma sala de lavagem e esterilização, um laboratório, um arquivo de consumíveis, um arquivo húmido e de congelação, gabinetes médicos, vestiários, uma secretária e casas de banho.

A equipa profissional responsável pela patologia do desenvolvimento é atualmente constituída por um médico especialista, dois técnicos de diagnóstico e terapêutica da área de APCT e um assistente operacional. É de salientar que os técnicos de anatomia patológica têm formação específica para a realização de exames macroscópicos e necrópsicos.

3.3. Estágio

Foi realizado previamente um estágio observacional na Unidade de Autópsias do Serviço de Anatomia Patológica do CHSJ, de modo a adquirir conhecimento da prática e

técnicas usadas para a colheita de parâmetros antropométricos de fetos, recém-nascidos e lactentes na autópsia.

Durante o estágio foi possível acompanhar os técnicos de diagnóstico e terapêutica e especialistas de Anatomia Patológica na realização das autópsias de fetos, recém-nascidos e lactentes, assim como no registo macroscópico de placentas, com os seguintes procedimentos:

- Recolha de parâmetros de biometria de todos os segmentos corporais;
- Microdissecção do corpo humano de fetos, recém-nascidos e lactentes;
- Documentação fotográfica e recolha de fragmentos representativos de cada órgão;
- Recolha de amostras para exames complementares de diagnóstico (microscopia eletrónica, estudo genético, bioquímico ou microbiológico);
- Realização de técnicas laboratoriais histológicas.

3.4 Caracterização da Investigação

Para a concretização deste estudo foi realizada uma revisão sistemática da literatura de forma a reconhecer modelos de intervenção usados para a determinação da idade gestacional em exames necrópsicos.

Foi feito o levantamento da metodologia usada no CHSJ, no Porto, e também nos principais centros hospitalares na cidade do Porto.

Verificou-se que os especialistas consideram Archie *et al.*, (*Jonh G. Archie et al.*,: *Quantitative Standards for Fetal and Neonatal Autopsy*, 2006) [44] como a tabela de referência, em comum, que mais proximidade apresenta das características da população portuguesa.

A tabela II indica as publicações usadas nos hospitais centrais do Porto.

Tabela II - Metodologia usada nos principais centros hospitalares na cidade do Porto em exames necrópsicos.

Centros de referência na cidade do Porto	Publicações usadas
Centro Hospitalar de São João	Archie <i>et al.</i> , 2006 ²
Centro Hospitalar do Porto	Archie <i>et al.</i> , 2006; McBride <i>et al.</i> 1984, ³
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia	Envia para o CGC <i>Genetics</i> ⁴
Unidade Local de Saúde de Matosinhos	Envia para o CGC <i>Genetics</i> ⁵
Centro de Genética Clínica (CGC <i>Genetics</i>)	Archie <i>et al.</i> , 2006 ⁶

Foram também encontradas outras publicações de notoriedade precursoras nesta matéria criadas com base em dados de centros especializados de outros países. Não se recorreu a limites temporais por se tratar de um tema relativamente remoto e pouco desenvolvido e por considerarmos pertinente saber como este tem evoluído na comunidade científica, por isso a publicação mais antiga analisada ser de 1963.

As revisões sistemáticas permitem incorporar um espectro maior de resultados relevantes, ao invés de limitar as conclusões somente de alguns artigos.

Nesta etapa definiram-se conceitos e palavras-chave para a pesquisa como:

“Fetal and neonatal pathology”, “peri-natal autopsy”, “fetal development”, “anthropometric measurements in fetus”, “fetal visceral maturation”, “organ weights in human fetuses after formalin fixation”, “macerated fetuses”, “pioneer in peri-natal pathology”, “placental findings”, “reference values”, “gestacional age”, “contribution of the autopsy”, “reference standards”, “intra-uterine growth”, “neonatal portuguese population”, “new growth curves for children in Portugal”, “fetal weight charts used in Portugal”, com recurso a vários motores de busca, tais como, Pubmed, Medline, ScienceDirect, Scielo e Google Scholar.

² Comunicação verbal da Dra. Otília Brandão, janeiro, 2015.

³ Comunicação verbal da Dra. Umbelina Ramos, julho, 2018.

⁴ Comunicação verbal da Dra. Liliana Santos, maio, 2018.

⁵ Comunicação verbal da Dra. Mrinalini Honavar, agosto, 2018.

⁶ Comunicação verbal da Dra. Rosete Nogueira, julho, 2018.

Para complementar a pesquisa bibliográfica foram também consultados alguns livros de referência: "*Handbook of Pediatric Autopsy Pathology*", "*Fetal and Neonatal Pathology*", "*Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*", "*Langman Embriologia Médica*" e "*Compêndio de Anatomia Descritiva*".

A comunicação pessoal com especialistas do ramo da Medicina Legal e da Patologia do Desenvolvimento também foram essenciais para esta revisão.

Não foi realizado o estudo de metanálise uma vez que a amostra inclui variadas publicações que englobam diferentes protocolos de metodologia e variáveis de inclusão e exclusão divergentes, assim como diferentes populações para o mesmo objetivo.

Não foi possível, igualmente, a comparação entre grupos de controlo, apenas a análise descritiva das publicações.

Paralelamente ao estágio observacional foi possível a participação na criação de uma base de dados no âmbito de um projeto chamado "*Estudo Retrospectivo dos Parâmetros Antropométricos Avaliados na Autópsia Fetal e Peri-natal na População Portuguesa*", sob orientação da Dra. Otilia Brandão e Doutora Carla Bartosh no Centro Hospitalar de São João, no Porto.

A base de dados foi criada a partir de um conjunto de informação de relatórios de exames necrópsicos de fetos, nados mortos e recém-nascidos falecidos com menos de 24 horas de vida, em formato de papel e arquivados em *dossiers*.

Posteriormente, este projeto resultou na publicação pioneira de tabelas e curvas de crescimento de referência para a população fetal e peri-natal portuguesa de medidas biométricas, pesos dos órgãos e do comprimento dos ossos longos: "*Portuguese fetal autopsy parameters standards: biometry, organ weights and long bone lengths*" [51].

4. Resultados

Dado que nos hospitais centrais da cidade do Porto a tabela adotada, por excelência, por neonatologistas e patologistas da área da Patologia do Desenvolvimento, é a de Archie *et al.*, foram analisadas as principais publicações usadas para a compilação de dados que resultaram na tabela Archie *et al.*.

A pesquisa bibliográfica e a revisão literária permitiram conhecer as principais metodologias desenvolvidas para a determinação da IG nos períodos anterior e posterior a Archie *et al.*.

Nas tabelas III, IV e V estão registadas algumas das publicações mais citados na bibliografia acerca do tema em epígrafe anteriores e posteriores a Archie *et al.*, assim como a compilação de artigos usada por Archie *et al.*, para a criação da sua tabela de referência.

Tabela III: Período anterior a Archie *et al.*,2006.

Ano	Autores	População	Estudo	Método	IG	Maceração	Malformações	Gravidez múltipla	Distinção sexual
1963	Lubchenco <i>et al.</i> , [54]	- 5635 RN vivos caucasianos - Colorado (EUA)	Peso corporal para exames ecográficos pré-natais intrauterinos	Exame neonatal	24-42	Não se aplica	Inclui	Não distinguem	X
1971	Tanimura <i>et al.</i> , [37]	- 136 Embriões e fetos - Seattle (EUA)	Peso e comprimento corporal e peso de órgãos	Autópsia	10-21	Exclui	Exclui anomalias congénitas e autólise	Exclui	X
1984	McBride <i>et al.</i> , [38]	- 100 Fetos - Vancouver	Medidas faciais e membros, peso e órgãos	Autópsia	11-19	Exclui	Exclui	Não distinguem	X
1987	Yudkin <i>et al.</i> , [80]	- 20713 RN vivos - Oxford, Inglaterra	Peso e perímetro cefálico	Exame neonatal	24-42	Não se aplica	Exclui malformações major	Exclui	✓
1992	Mitropoulos <i>et al.</i> , [40]	- 1023 RN <72h - Austrália	Peso e comprimento corporal e peso de órgãos	Estudo retrospectivo Autópsia	20-43	Não se aplica	Exclui	Exclui	X
1996	Alexander <i>et al.</i> , [81]	- 3.134.879 RN - EUA	Peso corporal	Exame neonatal	20-44	Não se aplica	Não refere	Exclui	X

Tabela IV: Compilação de artigos usados por Archie *et al.*, 2006

Ano	Autores	População	Estudo	Método	IG	Maceração	Malformações	Gravidez múltipla	Distinção sexual
1960	Gruenwald <i>et al.</i> , [82]	- 3000 fetos, nados mortos e RN vivos - Maryland (EUA)	Peso e comprimento corporal e peso de órgãos	Autópsia	23-44	Exclui	Excluiu doença hemolítica	Exclui	X
1984	Merlob <i>et al.</i> , [83]	- 198 RN judeus - Diferentes locais de Israel	Comprimento dos membros inferiores	Exame neonatal	27-41	Não se aplica	Excluiu	Não distingue	X
1987	Munsick <i>et al.</i> , [84]	-599 fetos negros e caucasianos - EUA	Comprimento dos braços, pernas e pé	Autópsia	9-20	Não refere	Não refere	Não refere	X
1989	Bhat <i>et al.</i> , [85]	-2353 RN - Lusaka, Zambia	Peso do corpo e medidas corporais	Exame neonatal	37-43	Não se aplica	Excluiu as malformações congénitas	Distingue	X
1990	Cussen <i>et al.</i> , [39]	-1337 fetos, nados mortos e RN - Austrália	Peso de órgãos e comprimento corporal	Estudo retrospectivo autópsia e neonatal	20-43	Exclui	Exclui os órgãos malformados	Exclui	X
1993	Chambers <i>et al.</i> , [41]	- 259 Fetos RN (nados vivos < 1 semana) - Vitoria, Austrália	Medidas antropométricas e peso	Estudo retrospectivo autópsia e neonatal	13-26	Exclui	Exclui malformações congénitas/anomalias cromossômicas	Exclui	X
2003	Hansen <i>et al.</i> , [43]	- 597 fetos e RN vivos -EUA não distingue raça/etnia	Comprimento, peso do corpo e órgãos	Estudo retrospectivo autópsia e neonatal	12-26	Exclui	Exclui malformações, RCIU, mães hipertensas	Não refere	X
2003	Guihard-Costa <i>et al.</i> , [42]	- 673 Fetos - Paris, França	Pesos de órgãos dimensões corporais	Estudo retrospectivo autópsia	11-42	Exclui	Exclui cariotipo anormal e infecções graves	Exclui	X

Tabela V: Período posterior a Archie *et al.*,2006.

Ano	Autores	População	Estudo	Método	IG	Maceração	Malformações	Gravidez múltipla	Distinção sexual
2007	Cunha <i>et al.</i> , [19]	- 25834 RN vivos - Portugal	Peso	Exame neonatal	22-43	Não se aplica	Não refere	Exclui	✓
2009	Phillips <i>et al.</i> , [45]	- 553 fetos e RN mortos -Melbourne, Austrália	Comprimento e peso de órgãos	Estudo retrospectivo Autópsia	12-42	Exclui grave	Exclui as malformações e anomalias congénitas	Exclui	X
2014	Pryce <i>et al.</i> , [46]	-1190 fetos, RN e crianças - Reino Unido	Peso de órgãos	Estudo retrospectivo Autópsia	36-1 ano	Não se aplica	Exclui	Não distingue	✓
2016	Santos <i>et al.</i> , [50]	- 65229 fetos e RN - Portugal	Peso corporal	Autópsias e neonatal	24-42	Não se aplica	Exclui Exclui cesarianas	Exclui	✓
2016	Inês Côrte- Real <i>et al.</i> , [86]	- 108 fetos - Portugal	Padrão de crescimento do <i>filtrum</i>	Estudo de imagens ecográficas	10-26	Não se aplica	Inclui	Não refere	X
2016	Carneiro <i>et al.</i> , [87]	- 257 fetos - Portugal	Comprimento das diáfises dos ossos longos	Estudo retrospectivo Autópsia	12-40	Não refere	Exclui	Excluíram os gémeos diferentes	X
2018	Bartosch, <i>et al.</i> , [51]	- 418 fetos e RN mortos - Portugal	Antropometria, peso de órgãos e medidas dos ossos longos	Estudo retrospectivo Autópsia	11-42	Exclui	Exclui	Exclui	✓

5. Discussão

Ao longo das últimas décadas tem-se verificado um aumento da preocupação na tentativa de desenvolver meios de diagnóstico precisos para estabelecer a IG de fetos e RN. A criação de tabelas de referência permite a determinação precisa da idade e a verificação de alterações morfológicas pelos profissionais da área da pediatria.

No entanto, existe um conjunto de tabelas em uso que podem originar erros e desvios na avaliação neonatal e perinatal.

Após a análise bibliográfica relativa a esta temática torna-se evidente que este é um problema clínico importante.

A principal origem dos desvios da realidade diz respeito à metodologia usada para a realização destas tabelas de referência pelos diferentes autores. A definição da estratégia metodológica e a inclusão de determinadas variáveis baseadas em populações heterogêneas não estandardizadas constituem a principal causa de erros das tabelas em uso.

Importa saber, como tal, se em cada publicação criada, o conjunto de variáveis em estudo pode alterar o conceito de padrão para a população que servirá de modelo. Situações de gravidez múltipla, anomalias de desenvolvimento, RN prematuros e RCIU, mães com patologias, número de amostras reduzidas, a não representatividade de todas as IG, indistinção entre sexos, não datação do início da gravidez, mistura de nacionalidade dos pais, grau de preservação e maceração dos fetos são fatores determinantes para a construção destas tabelas, que quando não tidos em conta conduzem a uma compilação de variáveis enviesadas que limitará a acuidade dos resultados.

5.1 Descrição e análise aos modelos publicados

Segundo a literatura, os estudos realizados desde a década de sessenta, por Lubchenco *et al.*, em 1963 [54] no Colorado, EUA, tiveram como objetivo a criação de tabelas de referência para o peso corporal. Para este estudo usaram RN vivos como modelo para criar tabelas para exames pré-natais ecográficos em fetos e verificar o seu crescimento intrauterino. Os autores incluem a população caucasiana, excluindo negros, orientais e indianos (não caucasianos), no entanto, não é tida em conta a nacionalidade dos pais, uma vez que foram incluídos os pais de origem espanhola, mexicana e indiana, em que um dos progenitores já apresentava mistura genética.

Em Lubchenco *et al.*, a amostra é constituída por 5635 RN vivos submetidos ao exame neonatal e apenas apresenta resultados para a IG compreendida entre as 24 a 42 semanas de gestação. Não excluíram da sua população as malformações que afetam o peso [19] como hidrocefalia, diabetes gestacionais e gestações múltiplas. Segundo Barness, nas gestações múltiplas, os fetos demonstram ter padrões distintos de crescimento alterando entre si o peso e outros padrões antropométricos [22].

Atualmente, esta é a tabela mais frequentemente utilizada por especialistas para a determinação da IG em todo o mundo, apesar de a sua criação se basear em RN dos EUA [50, 53].

O simples facto de uma tabela criada nos EUA ser usada e aplicada em exames neonatais noutros países, e portanto a outras populações, desajusta a possibilidade de uma correta determinação da IG, pois as características individuais do seu genótipo e fenótipo não são partilhadas uma vez que dependem de diversos fatores como a etnia, os hábitos de vida e alimentares, os fatores socioeconómicos, a exposição a fatores de riscos, a localização geográfica e a altitude [6, 27].

Uma vez que a tabela mencionada foi realizada com dados de RN vivos esta deveria ser usada apenas para exames neonatais para RN vivos e não exames ecográficos e necrópsicos, como se verifica nos dias de hoje. Alguns autores recomendam que a amostra que serve de criação de padrão para exames necrópsicos deva ser constituída apenas por fetos e RN mortos pelo facto das características morfológicas corporais em corpos vivos se mostrarem diferentes em relação a cadáveres [51].

Da mesma forma, pelo facto de o modelo da amostra ser constituído por RN vivos não será tão correto usar as mesmas referências para fetos *in útero*.

Os autores não fazem distinção sexual na criação da sua tabela o que também compromete este estudo porque existem diferenças caracterizadas pelo dimorfismo sexual como o tamanho do corpo, o desenvolvimento muscular, adiposo e esquelético. Deste modo, parâmetros como peso corporal, comprimento, perímetros cefálicos e torácicos apresentam valores mais elevados para o sexo masculino [17].

A não exclusão de determinadas variáveis e o uso desta tabela para exames necrópsicos leva a que, atualmente, pelas evidências científicas, este estudo apresente limitações.

Tanimura *et al.*, em 1971 [37] selecionou 136 embriões e fetos em exames de autópsia, de quatro hospitais em Seattle, Washington, estudaram o peso, comprimento

corporal e o peso de órgãos estabelecendo relações entre eles para o período de 10 a 21 semanas de gestação.

Excluíram os casos com maceração e ainda a autólise; sabe-se agora, que estes fatores alteram a normal fisionomia, medidas e pesos pelo processo que provoca a degeneração das camadas da pele, órgãos e os ossos cranianos, uma vez que estes são facilmente moldáveis [6]. Excluem ainda as anomalias congênitas e a gravidez múltipla, não fazem a distinção entre sexos, não disponibilizando por isso tabelas distintas para o sexo feminino e masculino, alegando não ter encontrado diferenças significativas nos pesos de órgãos e do corpo tornando-se esta a principal lacuna desta publicação.

McBride *et al.*, [38] em 1984 com uma amostra de 100 fetos de abortos, de um hospital em Vancouver, estudaram as medidas faciais e dos membros superiores e inferiores, o peso corporal e peso de órgãos durante autópsias para a idade gestacional compreendida entre 11 a 19 semanas. Foram excluídos os casos de fetos macerados e malformados, no entanto não distinguiram as gravidezes múltiplas das simples nem os sexos dos fetos, o que compromete o uso desta tabela, mesmo que seja usada na população de fetos no seu próprio país.

Yudkin *et al.*, [80] no ano de 1987, criaram tabelas do peso corporal e perímetro cefálico numa amostra de 20713 recém-nascidos vivos em Oxford, Inglaterra, desde 1978 a 1984, aquando o exame neonatal entre as 24 a 42 semanas de idade gestacional. Para este estudo excluíram as malformações *major* e fizeram a distinção sexual criando tabelas para o sexo feminino e masculino e diferenciam o tipo de gravidez selecionando apenas as gravidezes simples.

Pelo facto o estudo incidir sobre RN vivos faz com que esta tabela não esteja qualificada para ser usada em exames necrópsicos de fetos e RN mortos. Também são alvo de exclusão apenas malformações *major* que incluem: defeito do crânio, cérebro, espinal medula, sistema esquelético, agenesia renal e defeitos cromossómicos.

Mitropoulos *et al.*, [40] em 1992 na Austrália, através de um estudo retrospectivo de autópsias realizadas, com uma amostra de 1023 RN com idade inferior a 72 horas de vida, criaram tabelas de relação entre o peso e comprimento corporal e peso de órgãos para as 20 a 43 semanas de idade gestacional.

Os autores excluíram os RN que mostravam ter malformações, casos de RN gémeos, órgãos malformados mas não fizeram distinção sexual. Excluíram também os casos em que a data da última menstruação era desconhecida pela mãe, não havendo por isso precisão da IG. A idade gestacional é calculada a partir do primeiro dia da data da última menstruação e na existência de dúvidas poderá originar um cálculo errado da

IG, e deste modo concluir erradamente acerca do desenvolvimento do feto [24, 47], este critério deve ser encarado com o máximo rigor.

O caso da inclusão de RN vivos e a não distinção sexual faz com que esta tabela cause alguns desvios na precisão dos resultados, como já referido nas análises a outros autores/outras publicações.

Alexander *et al.*, [81] em 1996 desenvolveram curvas de peso corporal a partir de RN das mães residentes dos Estados Unidos. O conjunto de dados usado para esta investigação foi um arquivo referente ao ano de 1991, criado pelo *National Center for Health Statistics*, com um total de 3.134.879 casos para as idades gestacionais entre 20 a 44 semanas no exame neonatal.

Nesta publicação não é perceptível se excluíram os casos portadores de malformações, uma vez que não é mencionado na metodologia. Usaram apenas os RN das gravidezes simples mas não fazem a distinção sexual, o que poderá levar ao enviesamento dos resultados pelos motivos anteriormente referidos. Embora a amostra selecionada seja numerosa o estudo é realizado com RN vivos e desta forma não se poderá aplicar a populações de autópsia.

Na publicação Archie *et al.*, em 2006, o autor e seus colaboradores criam tabelas para peso, comprimento e peso de órgãos, para as semanas de 15 a 45 de IG, através de uma compilação de dados recorrendo a um estudo retrospectivo que visou a análise de dezassete estudos previamente realizados de autópsias de populações de zonas geográficas diferentes e diferentes etnias. Contemplaram exames neo-natais e exames de autópsia assim como fetos, RN, lactentes e IMGs e não têm em conta o número da amostra de cada estudo para aferir acerca da sua representatividade. Parte desta coleção abrange publicações que incluíram no estudo malformações, gravidez múltipla e sem distinção sexual. Através desta compilação, os autores construíram uma tabela de referência abrangente e padrões para aplicabilidade em populações diversas.

Para a elaboração do artigo de Archie *et al.*, a principal base de estudos necrópsicos em Portugal, os autores tiveram como ponto de partida os artigos seguintes:

- Gruenwald *et al.*, 1960 [82] criaram tabelas de referência para o peso e comprimento corporal e peso de órgãos através do estudo de mais de 3000 fetos, nados mortos e RN vivos, até três dias de vida, em Maryland nos EUA, para a idade gestacional compreendida entre 23 a 44 semanas. Esta colheita de dados foi realizada em exames necrópsicos e os autores excluem a maceração e as gravidezes múltiplas. Em relação às

malformações visíveis apenas descreve a doença hemolítica e não têm em conta a morfologia sexual. Todas estas características, à semelhança dos estudos anteriormente relatados, fazem deste estudo um método desajustado.

- Merlob *et al.*, [83] 1984, estudaram o comprimento dos membros inferiores no exame neonatal de 198 RN judeus com IG entre as 27 e 41 semanas, filhos de mães maioritariamente Israelitas mas também europeias, africanas e asiáticas, referindo que não encontram influência deste aspeto nas medições obtidas. Para o efeito excluíram as malformações mas não tiveram em atenção os RN provenientes de gravidez múltipla e a distinção sexual, alegando não encontrar diferenças significativas entre os géneros.

O facto de os autores salientarem a religião judia da maioria dos RN como se de uma etnia se tratasse não deixa de causar alguma perplexidade mas pode estar apenas relacionado com o facto de o estudo ser realizado em Israel.

À parte disto, o facto de usarem RN vivos, gémeos, diferentes etnias maternas e não fazerem a distinção sexual faz com que estas tabelas percam a aplicabilidade nos exames necrópsicos fetais e perinatais.

- Munsick *et al.*, [84] no ano de 1987, criaram referências para o comprimento dos braços e membros inferiores, perna e pé, com 599 fetos negros e caucasianos dos EUA no exame de autópsia para intervalo de 9 a 20 semanas de IG. Os autores não fazem referência a nenhum tipo de maceração, malformação e não distinguem também o tipo de gravidez (múltipla ou simples) nem o sexo dos fetos, o que não confere a este estudo um carácter aceitável.

- Bhat *et al.*, [85] em 1989, analisaram 2353 RN vivos em Lusaka, no Zâmbia, para estipular referências de peso do corpo e medidas corporais para as 37 a 43 semanas de IG no exame neonatal. Excluíram apenas as malformações congénitas, fazem a distinção entre o tipo de gravidez mas não distinguem os sexos dos RN para a elaboração das suas tabelas. Pelo facto de excluírem apenas malformações congénitas, não distinguir os sexos e ser elaborado com RN vivos leva a que este estudo não possa ser aplicado à população fetal para exames necrópsicos.

- Cussen *et al.*, [39] em 1990, estudaram 1337 fetos, nados mortos e RN vivos com menos de 72 horas de vida da Austrália, retrospectivamente, para estabelecer

referências para peso de órgãos e comprimento corporal entre as 20 a 43 semanas de IG gestacional. Excluíram os fetos macerados, os RN com mais de 72h de vida, os de IG desconhecida pela mãe, com órgãos malformados macroscopicamente, os gêmeos da gravidez múltipla mas não distinguem o sexo. Este estudo incide sobre uma população específica e como tal é aplicável apenas à população australiana. Devido à população da amostra ser constituída por fetos, nados mortos e RN vivos com menos de 72 horas de vida, faz com que as referências criadas devam ser aplicadas somente a exames necrópsicos.

- Chambers *et al.*, [41], em 1993, durante um período de 1987 a 1990, criaram referências de peso e parâmetros antropométricos através de um estudo do 2º trimestre de 259 fetos e RN com menos de uma semana de idade em Vitória, Austrália, entre as 13 a 26 semana de IG, através de um estudo retrospectivo de autópsias. Excluíram os fetos macerados e a gravidez múltipla, as malformações congénitas e a suspeita de anomalias cromossômicas. Quando, para a determinação da IG, surgiram incertezas ou discrepâncias superiores a 2 semanas entre os exames clínicos e patológico também optaram pela exclusão dos fetos e RN. Estes autores não fazem a distinção sexual, justificando que o exame dos parâmetros de crescimento não revelou diferenças estatisticamente significativas. Mais uma vez, estamos perante um estudo ultrapassado pelo facto de não distinguir o sexo e incluir RN vivos com uma semana de vida, e que por isso tenham sido alimentados e alterado o seu desenvolvimento.

- Hansen *et al.*, [43] em 2003, entre 1991 e 2001, estudaram nos EUA, 597 fetos e RN vivos com IG entre 12 e 26 semanas para estabelecer tabelas que relacionassem o comprimento, peso do corpo e dos órgãos, através de um estudo retrospectivo de relatórios de autópsias. Estes autores não distinguem raça ou etnia apesar da multiculturalidade que caracteriza o país. Excluem os casos macerados, malformações cromossomáticas, RN que viveram mais de três dias, RCIU e mães hipertensas. Não referem o tipo de gravidez das mães e não distinguem os sexos. A falta de rigor nestes dois últimos critérios constitui uma falha consideravelmente grave no uso desta tabela.

- Guihard-Costa *et al.*, [42] em 2003, estudaram padrões de pesos de órgãos e dimensões corporais de mais de 673 fetos de IG entre 11 a 42 semanas, em Paris, França, analisando relatórios de autópsias retrospectivamente. Excluíram a

maceração, a gravidez múltipla, as malformações e a lesão disruptiva macroscópica, indivíduos com cariótipos anormais e infeções graves e os fetos de mães diabéticas, no entanto, não distinguiram padrões para cada género sexual. Esta publicação, apresenta uma amostra representativa pelo seu número de fetos em análise. Os autores foram criteriosos na recolha das variáveis em estudo e criaram padrões de idade gestacional desde o estado fetal até ao termo da gravidez, fazendo desta publicação uma mais-valia para a aplicabilidade em exames necrópsicos de fetos desta população, no entanto, o facto de não distinguir padrões para cada género poderá suscitar alguma discussão acerca da precisão das suas tabelas.

Como se verifica, Archie *et al.*, criou uma tabela ampla através da inclusão de várias publicações com o objetivo de ser facilmente adaptada a qualquer população. Mas essa ampla abrangência é precisamente o que compromete os estudos quando aplicados a populações específicas. Esta é a grande limitação desta tabela.

O período designado como *pós Archie* apresenta estudos mais recentes e alguns realizados em Portugal:

- Cunha *et al.*, [19] em 2007, em Lisboa, Portugal, através de um estudo retrospectivo com consulta dos registos informáticos hospitalares criaram padrões de peso ao nascimento para a idade gestacional entre as 22 e 43 semanas, para o sexo feminino e masculino, na população de RN vivos da Grande Lisboa entre 2000 e 2004 a partir de 24868 RN vivos. Os autores tiveram o cuidado de excluir os nados mortos, os RN de idade gestacional desconhecida e gravidezes múltiplas, no entanto, não referem a existência de malformações o que poderá por em causa os valores encontrados dado que o peso pode sofrer variações devido a múltiplas doenças. O facto de a amostra ser constituída por uma população de RN vivos faz com que este estudo seja apenas aplicável a RN vivos em exames neonatais.

- Phillips *et al.*, [45] em 2009, determinaram valores padrão de parâmetros para o comprimento e peso de órgãos para uma alargada amplitude de idades gestacionais: das 12 às 42 semanas. O estudo consistiu na análise retrospectiva de autópsias da população local australiana de 553 fetos e RN mortos. Os autores excluíram os fetos com maceração grave, as malformações, anomalias congénitas, idade gestacional inconclusiva, gravidez múltipla, nados-vivos com mais de 72 horas e RCIU.

Referem que para o estudo todos os fetos nasceram de mães que residiam na Austrália, mas chamam à atenção para a situação demográfica australiana atual, que apresenta uma significativa população de imigrantes que consistem numa maioria ancestral europeia e minoritariamente africanos e asiáticos e por isso, nenhum caso foi excluído com base na mistura populacional, para garantir que os dados apresentados neste estudo fossem realmente representativos da multiculturalidade existente no país. Os autores não distinguem o sexo, o que faz com que este apresente um desvio para a aplicação nos exames necrópsicos, embora justifiquem que não houve diferenças significativas nos valores.

- Pryce *et al.*, [46] nos trabalhos de 2014, estabeleceram tabelas de referência para o peso dos órgãos com base numa amostra de mais de 1190 autópsias de fetos, RN e crianças realizadas num centro médico do Reino Unido através de um estudo retrospectivo do registo de indivíduos de idades compreendidas entre a 36 semana e 1 ano, da população de 35 estados dos EUA. Foram excluídos os órgãos com alterações macroscópicas e histológicas que afetassem o peso, as IG desconhecidas, malformações e recém-nascidos prematuros. Fazem a distinção sexual mas não excluem as gravidezes múltiplas. Este estudo, à semelhança de outros apresenta limitações por incluir fetos e RN vivos, assim como RN gémeos, para a criação do padrão do peso de órgãos.

- Santos *et al.*, [50] em 2016 criaram um padrão de peso para a população portuguesa, baseado em dados de 65229 fetos e RN portugueses selecionados de vários hospitais. Os dados foram colhidos nos exames ecográficos e neonatais para o período compreendido entre 24 a 42 semana de gestação. Excluem as cesarianas, mães com patologia médica, malformações e gravidez múltipla e fazem a distinção entre sexos. Este estudo inclui dados de exames ecográficos, e conforme indica Bartosch *et al.*, na sua publicação recente, poderá não ser indicado efetuar as medições pelo método ecográfico na gravidez uma vez que estas diferem das medidas de um cadáver na autópsia causadas pelo processo patofisiológico da morte *in útero* [51], tornando estas tabelas aplicáveis apenas a exames ecográficos e neonatais de RN vivos.

- Em 2016 Inês Côrte-Real *et al.*, [86] estudaram 108 fetos em Portugal, com IG compreendida entre 10 e 26 semanas, através da análise de imagens ecográficas criaram um padrão de crescimento do *filtrum* dos fetos. O estudo não refere o tipo de

gravidez e não fazem a distinção entre sexo que, como já referido, revela-se desvantajoso. Além disso, incluíram as malformações, justificando que não há diferenças significativas nos resultados. Referem ainda como principal limitação a obtenção de imagens. Pelo facto das medidas serem recolhidas pelo método ecográfico faz com que estas tabelas de referência devam ser apenas usadas em análises ecográficas na gravidez e não à população de RN vivos ou autópsia de fetos.

- Carneiro *et al.*, [87] em 2016, através de um estudo retrospectivo de autópsias clínicas, pretenderam criar um método para estimar a IG de fetos em contextos forenses, através da medição do comprimento das diáfises dos ossos longos (úmero, rádio, cúbito, fémur, tíbia e perónio) de fetos de IG compreendida entre as 12 e as 40 semanas. Incluíram 257 fetos provenientes de abortos realizados entre os anos de 2006 e 2014 em dois hospitais Portugueses de Lisboa, que foram submetidos ao exame de Raio X a fim de aferir os comprimentos dos ossos em estudo. Excluíram os fetos com menos de 11 semanas e os RN vivos, malformações dos membros, RCIU, por comprometer o crescimento esquelético, patologias maternas, retenção intrauterina superior a uma semana, os gémeos que mostraram sinais de crescimento discordantes entre eles e IG desconhecida. Os investigadores não distinguiram os sexos dos fetos para a criação do padrão de crescimento dos ossos, justificando que as diferenças não eram significativas para os diferentes grupos e deste modo não influenciariam os resultados, o que faz com que este estudo comprometa a atribuição da IG correta, uma vez que, como já referido e justificado anteriormente, existem de facto diferenças importantes.

- Bartosch *et al.*, [51] no presente ano de 2018, criaram um padrão para parâmetros antropométricos, peso de órgãos e comprimento de ossos longos através da análise de 418 relatórios de autópsia de fetos e RN mortos, entre o ano 2000 e 2015, fornecidos pelo CHSJ, no Porto, com IGs compreendidas entre as 12 e as 42 semanas. Com os dados recolhidos pretenderam criar uma tabela específica para exames necrópsicos específicos para a população portuguesa, apresentando uma tabela para o sexo masculino e outra para o feminino. Para este fim, os autores excluíram as gestações múltiplas, RN com mais de 24 horas, IG incerta, maceração severa, anomalias cromossómicas, malformações e lesões disruptivas. Excluíram ainda os lactentes por terem sido alimentados, pois este fator seria influenciador na variação do peso corporal.

As interrupções médicas de gravidez de causa materna e fetal foram valorizadas quando os fetos não apresentavam malformações múltiplas.

A publicação de Bartosch e colaboradores refere-se à população autopsiada. Embora as amostras selecionadas para estudo sejam fruto de um desfecho adverso da gestação por morte ou interrupção médica da gravidez, foi possível criar, através da exclusão de patologias e dismorfologias fetais, uma subamostra representativa da população neonatal.

Este trabalho, pioneiro em Portugal por incluir tabelas para todos os parâmetros biométricos, peso de órgãos e medidas de osso longos, realizado em fetos e RN mortos e pelas variáveis que exclui, representa as características “normais” da população portuguesa e torna-se por isso adequado para ser usado nos exames necrópsicos fetais e peri-natais em Portugal. Os autores através de uma análise crítica e construtiva das publicações existentes eliminaram características causadoras de erros, o que distingue esta publicação das existentes até à data (submetida para aprovação na revista *Pediatric and Developmental Pathology* em agosto de 2018, que aguarda aprovação - Anexo 2).

Uma vez que o objetivo da publicação passa pela criação de tabelas antropométricas para uso na autópsia fetal e perinatal, as amostras são apenas de fetos ou nados mortos, pelas próprias características que eles apresentam e por todo o processo patofisiológico da morte. É exemplo o peso dos órgãos que submetidos ao *stress* provocado pela medicação de indução do aborto variam consideravelmente, levando este processo a alterações histológicas como congestão vascular [51].

Ao incluir apenas fetos e nados mortos pode-se considerar modelo padrão comum para a população autopsiada.

Torna-se evidente que o uso das tabelas mencionadas constitui um problema clínico importante, pelo que, uma interpretação errada da IG de um feto ou RN poderá induzir a uma deficiente diagnóstico acerca do crescimento e estado de saúde em geral, podendo por isso serem tomadas medidas precipitadas e originar preocupações desnecessárias nos pais.

Face às evidências demonstradas, os profissionais de saúde portugueses reconhecem a importância da criação de um padrão nacional para a realização dos exames neonatais.

A questão da “normalidade” poderá parecer irrelevante, no entanto, não o é. É importante definir este conceito para cada população alvo de estudo. Desta forma, estas

amostras devem ser selecionadas partindo de indivíduos com a menor patologia possível e é importante o consenso sobre os critérios de inclusão e exclusão.

Parece importante esclarecer também o critério do uso da fixação nos exames e a relevância de crítica ou não, uma vez que este procedimento altera o peso dos órgãos. Segundo Guihard-Costa e colaboradores, o peso do cérebro após a fixação pode atingir um aumento até 15% a 20% do peso inicial [28].

O facto é que a maioria dos profissionais cumpre esta prática pela necessidade de conservação dos fetos até ao momento da autópsia e como tal representará um prejuízo menor e poderá ser visto como um procedimento padrão, no entanto, é impreterível que estas tabelas não se usem para uma população de RN vivos porque os seus órgãos são pesados a fresco (sem qualquer procedimento de fixação), podendo levar a uma interpretação errada dos resultados.

6. Conclusão

A utilidade das técnicas da antropometria na autópsia fetal e perinatal só poderá ser relevante com o uso de tabelas de referência validadas e específicas para cada população, dada a diversidade entre fenótipos e genótipos populacionais.

Na Medicina Legal, a inferência da IG de forma rigorosa contribui para uma melhor prática pericial e aplicabilidade jurídica, uma vez que, permite que a responsabilidade ou irresponsabilidade das parturientes seja avaliada com a idade precisa da criança e não apenas por estimativa, nos casos de aborto induzido ou voluntário e ainda infanticídio.

Em Portugal o uso de Archie *et al.*, em centros especializados de referência neonatal e de autópsias, por contemplar na sua tabela uma série de diferentes populações, é suscetível de erros na determinação da IG na população portuguesa e consequentemente possíveis incongruências e discordâncias de diagnóstico que daí possam advir. O facto de não existir um consenso sobre critérios de seleção para as variáveis e metodologias selecionadas faz com que a composição das amostras usadas para calcular os padrões de crescimento seja frequentemente diferente de um estudo para outro. Esta é a importante conclusão deste estudo.

A revisão da literatura com uma visão crítica das publicações científicas anteriores, proporciona um desenvolvimento construtivo na medida em que identifica e ultrapassa lacunas nos estudos anteriores que resultam em interpretações infrutíferas.

O principal objetivo da revisão sistemática é sugerir mudança de atuação por parte dos profissionais na rotina clínica e médico-legal, assegurando a implementação de uma prática e orientação baseados em evidências científicas e específicos para cada população.

Na publicação de Barstoch *et al.*, 2018, os resultados da investigação revelam um padrão de orientação sem prejuízo da qualidade da avaliação, resolvendo lacunas existentes e acrescentando documentação anteriormente inexistente.

Caberá a cada investigador usufruir de espírito aberto deste importante trabalho.

6.1 Perspetivas Futuras

Com a conclusão desta dissertação posso mencionar com clareza alguns aspetos importantes para trabalhos futuros acerca da importância do rigor na antropometria fetal e perinatal com objetivo de acautelar equívocos relacionados com a determinação da IG.

Uma vez que o crescimento fetal é influenciado por múltiplos fatores genéticos e ambientais, seria de grande utilidade a criação de tabelas específicas de orientação

divididas em intervalos de referência para cada mãe de acordo com a sua história obstétrica, a sua estatura e peso, hábitos alimentares e tóxicos e estratificação social e económica.

Da mesma forma que é fundamental criar tabelas com um padrão antropométrico específico para cada população, seria necessário que estas tabelas fossem criadas através de estudos regionais para o uso na própria população estudada. Assim, os desvios nos resultados mostravam-se irrisórios.

O facto de as populações estarem em constante mudança nos seus hábitos a vários níveis, o que se reflete no seu aspeto, faz com que este seja um tema que necessita de monitorização constante e atualização com periodicidade relativa, de forma a acompanhar as variações nas populações ao longo dos tempos.

7. Bibliografia

1. Gilbert-Barness E., D.-S.D., *Handbook of Pediatric Autopsy Pathology*. Humana Press. 2005.
2. Benirschke, K. and P. Kaufmann, *Pathology of the human placenta*. 3rd ed. 1995, New York: Springer-Verlag. xviii, 871 p.
3. Kaplan, C.G., *Color atlas of gross placental pathology*. 1994, New York: Igaku-Shoin. x, 116 p.
4. República Portuguesa, *Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência - Anatomia Patológica*. 2017; 29-31]. Available from: https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/03/2017-01-20_RNEHR_AnatPat_vs-2-0.pdf.
5. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and Royal College of Pathologists, Fetal and Perinatal Pathology Report of a Joint Working Party*. June 2001.
6. Keeling J.W., K.T.Y., *Fetal and Neonatal Pathology*. Vol. 4th ed. London: Springer Science. 2007.
7. Burton, J.L. and J. Underwood, *Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy*. Lancet, 2007. 369(9571): p. 1471-80.
8. Saller, D.N., Jr., et al., *The clinical utility of the perinatal autopsy*. JAMA, 1995. 273(8): p. 663-5.
9. Shojania, K.G., et al., *Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review*. JAMA, 2003. 289(21): p. 2849-56.
10. Kock, K.F., et al., *Declining autopsy rates in stillbirths and infant deaths: results from Funen County, Denmark, 1986-96*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2003. 13(6): p. 403-7.

11. Ramalho, C.M., A.; Brandão, O.; Montenegro, N. , *Avaliação dos casos de interrupção médica da gravidez de um centro hospitalar terciário num período de 6 anos: correlação do diagnóstico pré-natal com os achados post-mortem*. Acta Obstet Ginecol Port 3: 115-120., 2009.
12. Gordijn, S.J., J.J. Erwich, and T.Y. Khong, *Value of the perinatal autopsy: critique*. Pediatr Dev Pathol, 2002. 5(5): p. 480-8.
13. Ruegger, C.M., et al., *Minimally invasive, imaging guided virtual autopsy compared to conventional autopsy in foetal, newborn and infant cases: study protocol for the paediatric virtual autopsy trial*. BMC Pediatr, 2014. 14: p. 15.
14. Diário da Republica, *Lei n.º 15/2012, n.º 67, Série I de 03/04/2012*.
15. Diário da República - 1ª Série A, *Artigo 209º-A do decreto lei no 113/2002 de 20 de Abril*.
16. Dunn, P.M., *Dr Edith Potter (1901 1993) of Chicago: pioneer in perinatal pathology*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Vol. 92. 2007. F419-20.
17. Silva I, V.D., Videira- Amaral JM, Guerra A, *Antropometria no Recém-Nascido, Revisão e Perspectiva Actual*. Institute Nestle Nutrition, 2007.
18. Santos R, F.C., *Antropometria*. Universidade de Évora 2003.
19. Cunha M, M.A., Carreiro H, Machado MC, *Percentis do peso de nascimento para a idade gestacional, numa população de recém-nascidos*. Acta Pediatric Portuguese Seceded Portuguese de Pediatric, 2007: p. 187-193.
20. Saldanha MJ, M.M., Matos AC, Pinto F, Barroso R, Carreiro H. , *Recém-nascidos leves para a idade gestacional numa população suburbana, incidência e factores de risco*. Acta Pediátrica Portuguesa, 2003: p. 25-32.

21. Mustacchi, Z., ed. *Genética Baseada Em Evidências - Síndromes e Heranças*. 2000. Capítulo 3 - Anamnese, exame clínico dirigido e parâmetros antropométricos dos desvios fenotípicos 126-136.
22. Barness, G.D.D., *Embryo and Fetal Pathology - Color Atlas With Ultrassond Correlation*. 2004. 51.
23. Furtado, I.A. and H.R. Agostinho, [*Presentation of the anatomical and clinical method of direct faciometrics in children with preliminary clinical objectives*]. *Acta Med Port*, 2014. 27(4): p. 458-66.
24. Sadler, T.W., *Langman Embriologia Médica*, 8Ed. Guanabara Koogan, 2000.
25. Centro Hospitalar de São João, P., *Serviço de Anatomia Patológica, Manual de Macroscópia, (Versão II)*. 2013.
26. Keeling, J.K. and T.Y. Khong, *Fetal and Neonatal Pathology*. 2007. 4th ed. London: Springer Science.
27. Maroun, L.L. and N. Graem, *Autopsy standards of body parameters and fresh organ weights in nonmacerated and macerated human fetuses*. *Pediatr Dev Pathol*, 2005. 8(2): p. 204-17.
28. Guihard-Costa, A.M., F. Menez, and A.L. Delezoide, *Organ weights in human fetuses after formalin fixation: standards by gestational age and body weight*. *Pediatr Dev Pathol*, 2002. 5(6): p. 559-78.
29. Gilbert-Barness E., K.R.P., Oligny L.L., Siebert J.R., *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*, 2Ed. 2007. volume 1
30. Junqueira, L.C., J., *Histologia Básica*. 10ª ed. 2004.
31. Piercecchi-Marti, M.D., et al., *Fetal visceral maturation: a useful contribution to gestational age estimation in human fetuses*. *J Forensic Sci*, 2004. 49(5): p. 912-7.

32. Askenazi, S.S. and M. Perlman, *Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis*. Arch Dis Child, 1979. 54(8): p. 614-8.
33. Chikkannaiah, P., et al., *Glomerulogenesis: can it predict the gestational age? A study of 176 fetuses*. Indian J Pathol Microbiol, 2012. 55(3): p. 303-7.
34. Bennington, J.L., *Perinatal Pathology Wigglesworth*. Major problems in pathology. Vol. 15. 1984: Saunders Company.
35. Ersch, J. and T. Stallmach, *Assessing gestational age from histology of fetal skin: an autopsy study of 379 fetuses*. Obstet Gynecol, 1999. 94(5 Pt 1): p. 753-7.
36. Zhang, Z., et al., *Development of fetal cerebral cortex: assessment of the folding conditions with post-mortem magnetic resonance imaging*. Int J Dev Neurosci, 2010. 28(6): p. 537-43.
37. Tanimura, T., et al., *Weight standards for organs from early human fetuses*. Anat Rec, 1971. 171(2): p. 227-36.
38. McBride, M.L., J. Baillie, and B.J. Poland, *Growth parameters in normal fetuses*. Teratology, 1984. 29(2): p. 185-91.
39. Cussen, L., et al., *Mean organ weights of an Australian population of fetuses and infants*. J Paediatr Child Health, 1990. 26(2): p. 101-3.
40. Mitropoulos, G., J. Scurry, and L. Cussen, *Organ weight/bodyweight ratios: growth rates of fetal organs in the latter half of pregnancy with a simple method for calculating mean organ weights*. J Paediatr Child Health, 1992. 28(3): p. 236-9.
41. Chambers, H.M., et al., *Anthropometric measurements in the second trimester fetus*. Early Hum Dev, 1993. 33(1): p. 45-59.
42. Guihard-Costa, A.M., F. Menez, and A.L. Delezoide, *Standards for dysmorphological diagnosis in human fetuses*. Pediatr Dev Pathol, 2003. 6(5): p. 427-34.

43. Hansen, K., et al., *Reference values for second trimester fetal and neonatal organ weights and measurements*. *Pediatr Dev Pathol*, 2003. 6(2): p. 160-7.
44. Archie, J.G., Collins, J.S., Lebel, R.R. , *Quantitative standards for fetal and neonatal autopsy*. *Am J Clin Pathol.* ;126:256–265, 2006.
45. Phillips, J.B., V.R. Billson, and A.B. Forbes, *Autopsy standards for fetal lengths and organ weights of an Australian perinatal population*. *Pathology*, 2009. 41(6): p. 515-26.
46. Pryce JW, B.A., Ashworth MT, Kiho L, Malone M, Sebire NJ. , *Reference ranges for organ weights of infants at autopsy: results of >1000 consecutive cases from a single centre.* . *BMC Clin Pathol*; 14:18, 2014.
47. Engle, W.A., F. American Academy of Pediatrics Committee on, and Newborn, *Age terminology during the perinatal period*. *Pediatrics*, 2004. 114(5): p. 1362-4.
48. Zhang, J., et al., *Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges*. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 202(6): p. 522-8.
49. Gardosi, J., et al., *Customised antenatal growth charts*. *Lancet*, 1992. 339(8788): p. 283-7.
50. Sousa-Santos, R.F., et al., *Development of a birthweight standard and comparison with currently used standards. What is a 10th centile?* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016. 206: p. 184-193.
51. Bartosch, C.V., I.;Rodrigues, M.; Costa, L.; Botelho, N.; Brandao, O., *Portuguese fetal autopsy parameters standards: biometry, organ weights and long bone lengths*. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2018.
52. Centro Hospitalar de São João, P. *Lançado ensaio de Sobrinho Simões sobre genoma dos Portugueses*. 2017 janeiro 2018]; Available from: Available from: http://portal-chsj.min-saude.pt/frontoffice/pages/16?news_id=456.

53. Sousa-Santos, R., et al., *Different standards in growth centiles for fetuses and newborns : a survey in Europe*. Vol. 9. 2015. 214-220.
54. Lubchenco, L.O., et al., *Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation*. Pediatrics, 1963. 32: p. 793-800.
55. Teixeira R, N.F., Couceiro AB,, *O peso ao nascimento*. Acta Med Port, 1993: p. 381-383.
56. Rodrigues T, T.T., Miguel C, Pereira A, Barros H., *Recém-Nascidos Leves para a Idade Gestacional. Influência das curvas padrão de peso ao nascimento no cálculo da sua prevalência e dos factores de risco*. Acta Med Port, 1996: p. 335-340.
57. Prior C, O.E., *Influência do Peso e Estatura dos Pais no Comprimento, Peso e Perímetro Craniano do Recém-Nascido*. Acta Pediátrica Portuguesa 1999: p. 373-376.
58. Santos, R.F., et al., *[Validity of classical fetal weight charts in the Portuguese population]*. Rev Bras Ginecol Obstet, 2011. 33(4): p. 164-9.
59. Magalhães, O.E., *Notícias da Universidade do Porto CINTESIS tira novas medidas aos bebés portugueses 2017*.
60. Ganatra, B., et al., *From concept to measurement: operationalizing WHO's definition of unsafe abortion*. Bull World Health Organ, 2014. 92(3): p. 155.
61. WHO: World Health Organization, *The WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS)*. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/mgrs/en/>.
62. Magalhães, T., *Introdução à Medicina Legal*, in *Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*. 2003/2004.
63. Diário da República, *Decreto-Lei 166/2012, de 31 de julho, retificado pela Declaração de Retificação 54/2012*.

64. Assembleia Geral das Nações Unidas , *Declaração dos Direitos das Crianças*. Available from: https://www.dge.mec.pt/sites/default/files/ECidadania/Docs_referencia/declaracao_universal_direitos_crianca.pdf.

65. UNICEF. *Violência contra as Crianças*. 2017; Available from: Available from: http://www.unicef.pt/pagina_estudo_violencia.php.

66. WHO: World Health Organization, *Violence and Injury Prevention*. Available from: http://www.who.int/topics/child_abuse/en/.

67. Editora, P. *Dicionário Porto Editora*. Available from: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/aborto>.

68. Diário da República, , *Artigo 142º-A do decreto lei nº 16/2007 de 17 de abril*

69. Beltrão, S.R. *O consentimento informado e sua dinâmica na relação médico-paciente: natureza jurídica, estrutura e crise*. 2015, nº 2 outubro, 2017]; Available from: Available from: https://www.cidp.pt/publicacoes/revistas/rjlb/2015/2/2015_02_1965_1999.pdf.

70. Ganatra, B., et al., *Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010-14: estimates from a Bayesian hierarchical model*. Lancet, 2017. 390(10110): p. 2372-2381.

71. WHO: World Health Organization, *Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems*. 2012.

72. Kumar, P. *Sociological Bulletin*. 2001; Available from: https://www.jstor.org/stable/23620162?seq=1#page_scan_tab_contents.

73. WHO: World Health Organization, *World Report On Violence And Health* [cited Chapter 3; Available from: Available from: http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/global_campaign/en/chap3.pdf.

74. Adinkrah, M., *Maternal infanticides in Fiji*. Child Abuse Negl, 2000. 24(12): p. 1543-55.
75. Diário da República, *Artigo 136º-A do decreto lei n.º 48/95 de 15 de Março*.
76. Hatters Friedman, S. and P.J. Resnick, *Child murder by mothers: patterns and prevention*. World Psychiatry, 2007. 6(3): p. 137-41.
77. Rai, S., A. Pathak, and I. Sharma, *Postpartum psychiatric disorders: Early diagnosis and management*. Indian J Psychiatry, 2015. 57(Suppl 2): p. S216-21.
78. Spinelli, M.G., *Maternal infanticide associated with mental illness: prevention and the promise of saved lives*. Am J Psychiatry, 2004. 161(9): p. 1548-57.
79. Ministério da Saúde, *Rede de Referência Materno-Infantil* 2001.
80. Yudkin, P.L., et al., *New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks*. Early Hum Dev, 1987. 15(1): p. 45-52.
81. Alexander, G.R., et al., *A United States national reference for fetal growth*. Obstet Gynecol, 1996. 87(2): p. 163-8.
82. Gruenwald, P. and M. Hoang Ngoc, *Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. I. Normal standards derived from autopsies*. Am J Clin Pathol, 1960. 34: p. 247-53.
83. Merlob, P., Y. Sivan, and S.H. Reisner, *Lower limb standards in newborns*. Am J Dis Child, 1984. 138(2): p. 140-2.
84. Munsick, R.A., *Similarities of Negro and Caucasian fetal extremity lengths in the interval from 9 to 20 weeks of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1987. 156(1): p. 183-5.
85. Bhat, G.J., et al., *Anthropometric parameters of Zambian infants at birth*. J Trop Pediatr, 1989. 35(3): p. 100-4.

86. Côrte-Real, I., et al., *Growth pattern of the philtrum in cases of normal and pathological fetal development*. Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, 2016. 57(4): p. 223-228.

87. Carneiro, C., F. Curate, and E. Cunha, *A method for estimating gestational age of fetal remains based on long bone lengths*. Int J Legal Med, 2016. 130(5): p. 1333-41.

8. Anexos

Anexo 1: Protocolo usado para o registo em Patologia de Desenvolvimento com a identificação do feto, descrição e registo macroscópico, registos dos parâmetros antropométricos e placenta, no CHSJ.

Anexo 2: Exemplar da publicação que foi submetida para aprovação na revista *Pediatric and Developmental Pathology* em agosto de 2018, que aguarda aprovação: “*Portuguese fetal autopsy parameters standards: biometry, organ weights and long bone lengths*”).

Anexo 1: Protocolo usado para o registo em Patologia de Desenvolvimento com a identificação do feto, descrição e registo macroscópico, registos dos parâmetros antropométricos e placenta, no CHSJ.

Hospital de S. João – Serviço de Anatomia Patológica

PROTOCOLO PARA REGISTO EM TANATOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO

FETO/NADO-MORTO/RECÉM-NASCIDO _____ Data _____ Autópsia n.º _____
 NOME _____
 IDADE PÓS-NATAL: horas _____; dias _____; semanas _____; meses _____
 IDADE GESTACIONAL (semanas): _____

Quadro 1 – Observação macroscópica. Antropometria

	VALORES OBSERVADOS	PERCENTIS P/IDADE GESTACIONAL	PERCENTIS P/PESO	CONCLUSÃO COMENTÁRIOS
Peso ao nascer				
Comprimento total				
Comprimento crânio-cóccix				
Perímetro cefálico				
Perímetro torácico				
Perímetro abdominal				
Comprimento do pé				
Comprimento da mão				
Outros				
Encéfalo				
Timo				
Coração				
Pulmões direito - esquerdo-				
Fígado				
Baço				
Rins direito - esquerdo-				
Suprarrenais direita - esquerda -				
Outros				

Placenta n.º _____ Dimensões _____ Peso _____
 Face fetal: _____ Face materna: _____
 Parênquima: _____
 Membranas: _____
 Cordão umbilical: comp. _____ n.º vasos _____ diâmetro _____
 Inserção: _____ central _____ marginal _____ velamentosa _____
 Comentários _____

ESTUDOS SUPLEMENTARES

Raio X _____
 Estado bacteriológico _____
 Outros _____

Fotografias _____
 Estado citogenético _____

Anexo 2: Exemplar da publicação que foi submetida para aprovação na revista *Pediatric and Developmental Pathology* em agosto de 2018, que aguarda aprovação: “*Portuguese fetal autopsy parameters standards: biometry, organ weights and long bone lengths*”).

Pediatric and Developmental Pathology

Portuguese fetal autopsy parameters standards: biometry, organ weights and long bone lengths

Journal:	<i>Pediatric and Developmental Pathology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Manuscript
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Bartosch, Carla; Instituto Portugues de Oncologia do Porto Francisco Gentil EPE, Vilar, Isabel; Instituto Portugues de Oncologia do Porto Francisco Gentil EPE Rodrigues, Marta; Centro Hospitalar de Sao Joao EPE Costa, Liliana; Centro Hospitalar de Sao Joao EPE Botelho, Nuno; Centro Hospitalar de Sao Joao EPE Brandao, Otilia; Centro Hospitalar de Sao Joao EPE
Keywords:	fetal biometry, organ weights, Portuguese, Autopsy, reference values, Fetal
Abstract:	Fetal and perinatal growth charts and tables are essential for proper interpretation of autopsy anthropometric parameters. These parameters depend on factors that may vary between populations, thus it is recommended that standards be developed from local target populations to ensure that they are truly representative. In this study, we established standards for a complete set of autopsy fetal parameters, including biometrical measurements, organ weights and long bone lengths, based on autopsy data collected retrospectively from a sample of Portuguese fetuses and neonates. Using a robust statistical regression methodology, to fit mean and standard deviation models, we constructed growth curves for gestational ages between 12 and 42 weeks, which aim to be useful for autopsy examination in the Portuguese population.

SCHOLARONE™
Manuscripts

Pediatric and Developmental Pathology

Portuguese fetal autopsy parameters standards: biometry, organ weights and long bone lengths

Journal:	<i>Pediatric and Developmental Pathology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Manuscript
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Bartosch, Carla; Instituto Portugues de Oncologia do Porto Francisco Gentil EPE, Vilar, Isabel; Instituto Portugues de Oncologia do Porto Francisco Gentil EPE Rodrigues, Marta; Centro Hospitalar de Sao Joao EPE Costa, Liliana; Centro Hospitalar de Sao Joao EPE Botelho, Nuno; Centro Hospitalar de Sao Joao EPE Brandao, Otilia; Centro Hospitalar de Sao Joao EPE
Keywords:	fetal biometry, organ weights, Portuguese, Autopsy, reference values, Fetal
Abstract:	Fetal and perinatal growth charts and tables are essential for proper interpretation of autopsy anthropometric parameters. These parameters depend on factors that may vary between populations, thus it is recommended that standards be developed from local target populations to ensure that they are truly representative. In this study, we established standards for a complete set of autopsy fetal parameters, including biometrical measurements, organ weights and long bone lengths, based on autopsy data collected retrospectively from a sample of Portuguese fetuses and neonates. Using a robust statistical regression methodology, to fit mean and standard deviation models, we constructed growth curves for gestational ages between 12 and 42 weeks, which aim to be useful for autopsy examination in the Portuguese population.

SCHOLARONE™
Manuscripts

PORTUGUESE FETAL AUTOPSY PARAMETERS STANDARDS: BIOMETRY, ORGAN WEIGHTS AND LONG BONE LENGTHS

Running title: Fetal autopsy parameters standards

Carla Bartosch
Department of Pathology, Portuguese Oncology Institute of Porto, Porto, Portugal
Email: carlabartosch@med.up.pt

Isabel Vilar
Department of Pathology, Portuguese Oncology Institute of Porto, Porto, Portugal
Email: isabel.b.vilar@gmail.com

Marta Rodrigues
Department of Pathology, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal
Email: marta.rodrigues@ua.pt

Liliana Costa
Department of Pathology, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal
Email: lilianapcosta@gmail.com

Nuno Botelho
Department of Pathology, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal
Email: carraspana@gmail.com

Otilia Brandão
Department of Pathology, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal
Email: otilia.brandao2@gmail.com

Corresponding author: Carla Bartosch, Department of Pathology, Portuguese Oncology Institute - Porto,
Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072, Porto, Portugal
Phone: 00351964233076 (mobile)/ 0035122508400 ext 1911 (work); Fax: 00351225084047
Email: carlabartosch@med.up.pt

Work performed at: Department of Pathology, Centro Hospitalar S. João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

Number of Figures: 5
Number of Tables: 3
Word count: 3233

ABSTRACT

Fetal and perinatal growth charts and tables are essential for proper interpretation of autopsy anthropometric parameters. These parameters depend on factors that may vary between populations, thus it is recommended that standards be developed from local target populations to ensure that they are truly representative. In this study, we established standards for a complete set of autopsy fetal parameters, including biometrical measurements, organ weights and long bone lengths, based on autopsy data collected retrospectively from a sample of Portuguese fetuses and neonates. Using a robust statistical regression methodology, to fit mean and standard deviation models, we constructed growth curves for gestational ages between 12 and 42 weeks, which aim to be useful for autopsy examination in the Portuguese population.

Keywords: fetal biometry; organ weights; Portuguese; autopsy; reference values.

INTRODUCTION

Autopsy is an important tool in perinatal as well as fetal pathology. It allows not only to define the cause of death, but also to characterize developmental anomalies and malformations, evaluate maturation and growth, and determine gestational age and intrauterine retention time after fetal death.

Fetal development is characterized by growth and maturation of tissues and organs that follows recognized rates and patterns. Indeed, standard growth curves and tables have been established based on datasets of fetal and neonatal autopsies.¹⁻¹³ These standards have become essential for the correct evaluation of fetal and perinatal pathology during autopsy examination. The careful evaluation of anthropometric parameters, such as biometric measurements, organ weights and long bone lengths, followed by their interpretation compared to reference curves and tables, secures the diagnosis of growth and development alterations.

Previous studies aiming to establish autopsy parameter standards have, however, varied designs, encompassing different gestational age periods, different exclusion criteria and different parameter datasets.¹⁻¹³ Additionally, some were developed prior to the widespread use and improvements of ultrasound, and use different definitions of gestational age.¹⁻⁵ Importantly, the various studies derive from different populations. It is known that anthropometric parameters depend on factors that may vary between populations, such as, race and ethnicity, socioeconomic status, health care, diet, lifestyle, geographic place of birth and altitude. In 2006, Archie *et al.*, compiled data and created regressions from multiple sources both to increase accuracy and to condense available data into a single standard, providing robust external standards.¹⁰ Yet, these and other authors, claim that internal standards should be developed from local populations to ensure that they are truly representative.^{9,11,13} Only this way, can a fetus be compared to others in the same population, examined with the same procedures, and following consistent clinical definitions.

For the Portuguese population no study has yet establish complete fetal anthropometric standards to be used in autopsy examination. Thus, we aimed to construct growth curves and tables representative of our local population, encompassing the complete set of parameters used in fetal autopsy examination, namely, biometric measurements, organ weights and long bone lengths for all gestational ages between 12 and 42 weeks.

METHODS

This study was conducted at the Centro Hospitalar S. João in Porto, Portugal, after being approved by the hospital's ethics committee (CES 334.15). Data was retrospectively collected from the records of 1062 consecutive fetal and perinatal autopsies performed at the Developmental and Perinatal Unit of the Pathology Department between 2006 and 2015. All autopsies were performed by a fully dedicated team, including a pathologist and two technicians with special training, using the same standard procedure, which included the measurement of biometrical parameters, organ weights and long bone lengths.¹⁴⁻¹⁶

Biometrical parameters (figure 1) encompassed body weight (BW), crown-heel length (CHL), crown-rump length (CRL), head circumference (HC), chest circumference (CC), abdominal circumference (AC), hand length (HL), foot length (FL), inner canthal distance (ICD), outer canthal distance (OCD), philtrum length (PL) and internipple distance (IND). Organ weighs, namely thymus, heart, lungs, liver, spleen, kidneys, and adrenals, were evaluated after *in situ* fixation (following adequate body cavity opening) for most fetuses under 24 weeks, and in fresh for fetuses older than 24 weeks of gestation. Exceptions included fetuses older than 24 weeks in the setting of medical termination of pregnancy or fetuses with a clinical suspicion of a complex malformation, for which evaluation was made after *in situ* fixation. Paired organs were weighed together. Brains were carefully removed and placed directly into a container containing the fixative (formol and 5% glacial acetic acid solution with NaCl addition) that was weighed in

advance and immediately after, allowing an accurate measure of the entire brain weight in fresh. Long bone lengths (figure 2) were evaluated using Faxitron or conventional X-rays, as well as biparietal diameter (BPD) and fronto-occipital diameter (FOD). Data regarding maceration grade and cause of death were also collected, when applicable.

The gestational age was defined clinically, i.e., calculated in weeks from the beginning of the last menstrual period, adjusted by first-trimester ultrasound measurements, and confirmed by the estimation organ maturation at autopsy.

We reviewed each autopsy report to determine its suitability for inclusion in this study. General exclusion criteria were: 1 – multiple gestation, 2 – newborns >24h hours, 3 – uncertain gestational age, 4 – severe maceration, 5 – chromosomal abnormalities, 6 – intrauterine growth retardation, 7 – severe septicemia and viral infections, 8 – fetal hydrops, 9 – skeletal dysplasia and 10 – fetuses from diabetic mothers. Considering these criteria 644 autopsies were fully excluded from the study. Additionally, partial exclusion criteria were applied for fetuses with malformations and disruptive lesions. Namely, when a major malformation or a macroscopic disruptive lesion was identified and affected in isolation a specific parameter, that parameter was excluded but the remaining autopsy data was considered informative, and therefore, remained included in the study (supplementary table file 1).

Data was tabulated in a spreadsheet and analyzed using STATA 13 (STATA Corp, Texas, USA). Predictive mean and standard deviation (SD) models were established using the parametric method recommended by Altman and Chitty.^{17,18} In brief, the mean of each study parameter was modeled as a function of gestation age. Least-square regression analysis was done by testing linear, quadratic, cubic, quartic, logarithmic and power models. For each study parameter the choice of the adequate model was based on its statistical significance, high coefficient of determination, and the visual inspection of the goodness of fit. The same

procedure was followed to model SD as a function of gestational age by using the absolute residuals between the observed values and the fitted mean curve. Next, the mean curve was refitted by using weights that take into account the variability of SD with gestational age. Considering the obtained fitted mean and SD models, we then calculated centiles using the formula: centile = mean + Z × SD, where P is the corresponding centile value of the Gaussian distribution (e.g., for 3rd and 97th centiles P equals ±1.881, for 5th and 95th centiles Z equals ±1.645, and for 10th and 90th centiles, P equals ±1.282). Charts were computed by plotting predicted means and 3th, 5th, 10th, 25th, 75th, 90th, 95th and 97th centiles lines, some, superimposed to a scatter of observed parameters against gestational age.

RESULTS

STUDY POPULATION

Of the 1062 autopsy reports of fetuses initially reviewed, 418 were included in the study for developing standard curves and tables. These included autopsies performed in the context of abortion (n=169, 40.4%), medical termination of pregnancy (n=179, 42.8%), intrauterine death/stillbirth (n=51, 12.2%) and early neonatal death (n=19, 4.5%). The clinically estimated age ranged from 12 to 42 gestational weeks. There were 196 (47.9%) females and 213 (52.1%) males. Gender data was either missing or ambiguous in 9 fetuses. The total number of cases for each gestational age showed great variation, with a mean of 13 and median of 7 (range: 1, 45) cases per gestational age week (supplementary table file 2). Of notice, fetuses with <24 weeks of gestational age constituted the vast majority of our sample, with a mean of 27 (range: 17, 45) cases per week. For gestational age ≥24 weeks the number of cases did not exceed 10 for each week, with a mean of 5 cases per week. Similarly, for each parameter there was a great variation of sample size, mainly due to the partial exclusion criteria and missing values.

The median number of cases per parameter was 364 [range: 99 (IND), 393 (FL)] for biometrical parameters, 325.5 [range: 307 (brain weight), 367 (liver weight)] for organ weights and 304 [range: 294 (fibula length), 366 (femur length)] for long bone lengths.

STANDARD GROWTH CHARTS AND TABLES

The expected means and SDs at various gestational ages, calculated and fitted based on our dataset, are presented in tables for each of biometric parameter (table 1), organ weights (table 2) and long bone lengths (table 3). Charts of the fitted mean with 5th and 95th percentiles, superimposed on scatters of raw data, are shown for biometric parameters (figure 3), organ weights (figure 4) and long bone lengths (figure 5). Simpler charts for daily practice for each biometric parameter, showing curves of the fitted mean 3rd, 5th, 10th, 25th, 75th, 90th, 95th and 97th centiles, are given in supplementary figures file 3.

For most parameters, a quadratic or a cubic polynomial regression was chosen. Exceptions included inner and outer canthal distances, and philtrum length for which we best fitted a logarithmic model; internipple distance, fitted with a linear model; and liver weight, fitted with a quartic polynomial model. Detailed mathematical equations, and corresponding R^2 values are presented in supplementary table file 4 . As expected, all anthropometric parameters were strongly correlated with gestational age. All R^2 values exceeded 0.90, except for inner canthal distance (0.85), philtrum length (0.83), thymus (0.76), spleen (0.89) and adrenals (0.85) weight. SD increased with gestational age, but anthropometric parameters showed different rates of increase. In general, biometric measurements and long bone lengths had narrower ranges of SD with less change with gestational age, while most organ weights showed marked increase of SD with gestational age.

DISCUSSION

Using standard references for autopsy anthropometric evaluation developed based on a sample of autopsied fetuses and neonates ensures that a fetus will be compared to others in the same circumstances. On the other hand an autopsy sample per se implies a pathologic setting, raising questions about the “normality” of the reference population. Careful inclusion and exclusion criteria must be applied to minimized bias. In our study several general and partial exclusion criteria were applied, allowing us to obtain a sample, we believe to be, closely representative of autopsy normality. Yet, it is important to acknowledge that autopsy parameter standards should be regarded as “reference ranges” and not “normal ranges”.

Our institution, Centro Hospitalar S. João, is a tertiary referral center that comprises a Prenatal Diagnostic Center, and thus approximately two fifths of all autopsies performed refer to medical termination of pregnancies, followed by abortions representing approximately a third. By applying our meticulous exclusion criteria we completely excluded more than half of our initial sample. Nevertheless, the total number of cases included per each parameter is similar to larger studies previously performed in other countries.^{7-9,11,13} As in other autopsy studies, gestational ages above 24 weeks were less represented.

Our results emphasize the strong association between growth and gestational age, as well as a different increase in variability of the measurements with gestational age. Most biometric measurements and long bone lengths showed narrow ranges of variation. This contrasts with organ weights which showed greater variability, particularly in the third trimester. It is likely that organ weights are more sensible to changes induced by stress and illness, than other anthropometric parameters. For example, histologic changes, such as vascular congestion, can even be seen in otherwise normal organs, associated with prostaglandin derivatives used for fetal medical termination of pregnancy. Liver and spleen weight, for example, are highly dependent on fetal heart function and placental hemodynamic alterations. Lungs are frequently

found altered in autopsies of neonates and stillbirths. Brain is an exception showing a narrow range of weight variation, in line with its known circulatory protective effect. Thymus stands out as the organ showing more weight variability. Indeed, other authors also describe wide ranges of “normal” thymus sizes and weights from fetal to the first year of life.¹⁹ It is not clear, if these findings can be considered variations of normal or be related to immunologic changes. Thymus and adrenals often show histological changes in association with intra-uterine stress (frequently hypoxia) that can give a reasonable indication of the duration of fetal illness, which can explain, at least part of the variation found in autopsy populations. Regarding long bone lengths, growth rates between 12 and 18th gestational week are similar for all six bones, and differences do not exceed 4mm. Within this period the humerus is approximately the same length or slight longer compared to the femur. Thereafter, lower limbs bones are longer and grow faster than the upper limb bones, with differences between the lengths increasing until term. Also, for all long bone lengths, there was an initial expansion of the variability, followed by little or no change with increasing gestational age beyond a certain point.

Fetal development has long aroused much interest. Already in 19th century one can find studies attempting to establish the growth rates of fetal body parts and organs throughout pregnancy.^{20,21} Some studies are based on autopsy findings¹⁻¹³, while many use ultrasound findings and estimates.²²⁻²⁴ Regarding method of analysis, autopsy studies can generally be divided into those that calculate centiles directly at each gestational age while others use regression models to estimate mean and SD.^{18,25} To be reliable, the first method requires very large datasets with several hundred observations at each gestational age, and thus is most instances is not suitable for establishing fetal autopsy parameter standards.^{18,25} Directly estimating centiles at each gestational age using smaller datasets results in irregular curves and large discrepancies between studies. As illustrated by Archie et al.¹⁰, “consider a 26-week fetus whose brain weighs 130 g (...) depending on the standard used, the estimate varies: 56th, 69th,

98th, 95th, 81st, and 88th percentile. Thus, a pathologist might conclude that the brain weight was abnormally high or well within the normal range.” In our study we used regression to estimate mean and SD assuming that our sample fetal parameters vary around the correct values with a normal distribution in each gestational age. By following Altman and Chitty method we were able to construct growth curves that change smoothly and take into account the change in variability across gestational age.

In terms of model fit there is some diversity in the model choice across studies. In our study we tested several mathematical models for each anthropometric parameter mean and SD. We believe this thorough analysis of data, together with the rigorous sample selection, make these standards reliable. In accordance with other authors, we also found that quadratic or cubic polynomial models were the best fit for most biometric measurements and organs weight means.^{7,8,11,13} Regarding long bone lengths, some studies fitted linear models²⁶⁻²⁸, while others fitted, in our opinion more suitable, non-linear models including logarithmic or polynomial models.^{29,30} Linear growth is not frequent for biological growth models, especially at the outer limits, and involves a systematic estimation bias in early and later gestational ages when compared to non-linear models. Indeed, in our study, the only parameter that was best fitted with a linear model was internipple distance. Even though other authors also support a linear model for internipple distance, the paucity of sample data for this parameter limits interpretation.¹⁰

Due to the very small value range of some organ weights for 12-13 gestational week fetuses (e.g. thymus, spleen and heart), the Altman-Chitty method produced negative predicted means or SDs. This problem was address by pooling together 12 and 13 gestation week data, by separately modeling the early gestational ages using a spline, or by quantile regression. We always tested every alternative to find the best fitted model. The same problem was described by Phillips et al. and Maroun et al., who describe comparable adjustments to their methods.^{11,13}

Some studies have emphasized the importance of developing standards representative of the target population, pointing out differences between different standards.^{9,11,13,31} Customized charts, such as standards for birthweight, have increasingly been implemented for clinical use.³¹ For fetal autopsy parameters, examples of studies developing local standards, using regression methods, include those originating from such different populations as USA^{1,9}, Denmark¹³, France^{7,8}, United Kingdom¹² and Australia^{5,6,11}. For the best of our knowledge, only one study, by Carneiro et al. aimed to develop standards for fetal autopsy parameters in the Portuguese population, focusing on long bone lengths.²⁷ They established reference tables for long bone lengths to estimate gestational age with 4 week intervals, using linear regression to model data obtained from autopsy radiographs of a Portuguese sample of 257 fetuses. Barata et al. did not aim to establish standards but developed multiple regression models to predict gestational age, incorporating several anthropometric autopsy parameters.³² Additionally, a few Portuguese studies establish standards based on live neonates and ultrasound measurements. Corte-Real et al. studied the growth pattern of the philtrum based on ultrasound measurements.³³ Sousa-Santos et al. describe a Portuguese birthweight standard from 23 to 42 weeks, with data from over 60.000 live born neonates, and further validated their results with a dataset of ultrasound based estimates of fetal weight.³⁴ Even though ultrasound and live neonate standards can be of some use for autopsy examination, it is important to notice these measurements may differ from those in the autopsy setting.¹⁰

Specific variations in autopsy methodology may affect results of biometric measurements, organ weights and long bone lengths, further supporting the importance of developing local standards. Organ weight may change depending on whether they are weighed fresh or after formalin fixation.⁷ The most striking example is the brain. According to some authors, the brain gains weight with fixation, reaching up to 15% to 20% of the initial weight.^{7,35,36} In our experience, we estimate a weight loss of fixated brains in the second trimester, of about 15%, probably related

1
2
3 to the effect of NaCl in our fixative. Brain weight changes are dependent on gestational age,
4 correlating to water content in brain tissue, and thus brain should be weighed fresh. Similar, but
5 less striking, weight changes may occur in other organs. In Portugal, most autopsies of fetuses
6 in the setting of medical termination of pregnancies and abortions are performed after a few
7 hours of fixation, whereas stillbirths and neonatal deaths are performed fresh.
8
9
10
11
12

13
14 Linear biometric measurements are usually straightforward, whereas circumferential
15 measurements may be prone to variation. According to most authors abdominal circumference
16 is measured at the level of the umbilicus. However, this correlates poorly with ultrasound
17 abdominal circumference measurement, probably the most important parameter for fetal growth
18 restriction evaluation and birthweight estimation. Ultrasound landmarks for abdominal
19 circumference are located in the upper abdomen including the umbilical vein branching to the
20 right portal vein and visible stomach.³⁷ Thus, in our institution autopsy abdominal
21 circumference is measured near the border of the hepatic dullness. Radiographic
22 measurements may also be prone to variation mainly due difficulties inherent to X-ray
23 resolution. In our institution, when available, Faxitron equipment is used for fetuses with up to
24 17 weeks of gestational age and also, to obtain images with high resolution from digits (hands
25 and toes), nasal bone and in cases of skeletal dysplasia. Long bone measurements in
26 conventional X-ray, particularly for radius and fibula, is less accurate for small fetuses (figure 2).
27 Lastly, biparietal and fronto-occipital diameters in our practice are measured in X-rays, while the
28 corresponding existent autopsy standards are based on caliper fetal head measurements.^{6,8}
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

47 Currently, the most frequently used growth charts and tables in Portuguese pathology labs for
48 autopsy examination are those developed by Archie et al..¹⁰ Indeed these standards are the
49 most universal, given that they gather data from autopsies in different geographical populations
50 as well as very different settings such as live term births, intrauterine fetal death/stillborn and
51 medical termination of pregnancy. By developing standards customized for our population we
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ultimately hope to improve autopsy parameter evaluation in the Portuguese population, however its detailed statistical comparison to other standards will be the goal of another study.

In conclusion, in this study, we established standard charts and tables for a complete set of anthropometric fetal parameters, using a large sample and robust statistical methodology, which aim to be useful for autopsy examination in the Portuguese population.

ACKNOWLEDGMENTS

Liliana Costa and Nuno Botelho collected the data and pictures; Isabel Vilar and Marta Rodrigues constructed the database; Carla Bartosch designed the project, analyzed the data and wrote the manuscript draft; Otilia Brandão supervised all the work and critically revised the manuscript text.

FIGURE LEGENDS

Figure 1 – Examples of fetal biometric measurements taken during autopsy examination:

A) Crown-heel length (CHL) is measured with the fetus placed on its back with spine and one limb straightened as much as possible. It can best be measured using a scale with a fixed upright at fetal head and a movable upright at the feet. When such scale is not available, crown-heel length can be measured improvising an upright for the head (by using a handle or a tweezer as shown), or a string, and read off against a ruler.

B) Crown-rump length (CRL) is measured with the fetus placed on its back with the hips flexed at 90 degrees and the spine straightened. CRL is approximately two thirds of the CHL. Considering this relation, a correction may be made to assess the expected length in malformations such as anencephaly.

C) Head (fronto-occipital) circumference is measured with a string and read off against a ruler. The string wraps around the widest possible circumference of the head, passing through the broadest part of the forehead above eyebrow, above the ears and most prominent part of the back of the head. Head circumference and CRL do not differ by more than one centimeter.

D) Hand length is measured from the tip of the third finger to the end of the palm at the first crease of the fist.

E) Foot length is defined by the distance from the tip of the great toe to the posterior surface of the heel.

F) Abdominal circumference is measured with a string and read off against a ruler. The string wraps around the abdomen near the border of the hepatic dullness, which, depending on gestational age, can be at the umbilicus (smaller fetuses) or above (older fetuses and neonates).

Figure 2 - Examples of fetal biometric and long bone lengths taken using radiographs obtained before autopsy examination, using a standardized method. The body and the limbs are fixed to the examination plate: for the antero-posterior view, the upper extremities at the sides, slightly flexed at the elbows, with external rotation of the arms, supine position of the hands and the fingers extended; the lower limbs are positioned in abduction with the knees flat on the plate; for the lateral view the left limbs are fixed to the table and the right limbs are positioned at different angles avoiding superposition of skeletal limb structures. **A-B)** Conventional X-ray of a 22 gestational week fetus exemplifying the measurement of biparietal diameter (A), fronto-occipital diameter and long bone lengths (B). Biparietal diameter is measured between the farthest points of parietal bones on the antero-posterior view coronal plane. Fronto-occipital diameter is measure from the prominent point of the mid-frontal bone to the most prominent point of occipital bone on the lateral view. Long bone lengths are measured on the lateral view on the limbs fixed to the examination plate by placing a line parallel to the long axis along the diaphysis (i.e. ossified shaft of the developing bone). **C)** Whole body Faxitron of a 12 gestational week fetus, highlighting the high image quality of this technique making it adequate for the evaluation of small fetuses, as opposed to **D)** Conventional X-ray of a 14 gestational week fetus with poor image quality.

Figure 3 - Plots of biometrical measurements showing scattered raw data and predicted mean, 5th and 95th centiles.

Figure 4 - Plots of organ weights showing scattered raw data and predicted mean, 5th and 95th centiles.

Figure 5 - Plots of long bone lengths showing scattered raw data and predicted mean, 5th and 95th centiles.

Table 1 - Fetal autopsy standards for fetal biometric measurements (mean \pm SD) at 12 to 42 weeks of gestation.

Table 2 - Fetal autopsy standards for fetal organ weights (mean \pm SD) at 12 to 42 weeks of gestation.

Table 3 - Fetal autopsy standards for long bone lengths (mean \pm SD) at 12 to 42 weeks of gestation.

Supplementary table file 1 -. Partial exclusion criteria.

Supplementary tables file 2 – Total number of cases for biometrical measurements, organ weights and long bone lengths at each gestational age.

Supplementary figures file 3 - Plots of fetal autopsy anthropometric parameters showing predicted mean, 3rd, 5th, 10th, 25th, 75th, 90th, 95th and 97th centiles.

Supplementary table file 4 - Mathematical equations of fitted mean models and corresponding R^2 for fetal anthropometric autopsy parameters.

REFERENCES

1. Gruenwald P, Hoang Ngoc M. Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. I. Normal standards derived from autopsies. *Am J Clin Pathol.* 1960;34:247-253.

2. Schulz DM, Giordano DA, Schulz DH. Weights of organs of fetuses and infants. *Arch Pathol.* 1962;74:244-250.

3. Tanimura T, Nelson T, Hollingsworth RR, Shepard TH. Weight standards for organs from early human fetuses. *The Anatomical record.* 1971;171(2):227-236.

4. McBride ML, Baillie J, Poland BJ. Growth parameters in normal fetuses. *Teratology.* 1984;29(2):185-191.

5. Cussen L, Scurry J, Mitropoulos G, McTigue C, Gross J. Mean organ weights of an Australian population of fetuses and infants. *Journal of paediatrics and child health.* 1990;26(2):101-103.

6. Chambers HM, Knowles S, Staples A, Tamblyn M, Haan EA. Anthropometric measurements in the second trimester fetus. *Early human development.* 1993;33(1):45-59.

7. Guihard-Costa AM, Menez F, Delezoide AL. Organ weights in human fetuses after formalin fixation: standards by gestational age and body weight. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society.* 2002;5(6):559-578.

8. Guihard-Costa AM, Menez F, Delezoide AL. Standards for dysmorphological diagnosis in human fetuses. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society.* 2003;6(5):427-434.

9. Hansen K, Sung CJ, Huang C, Pinar H, Singer DB, Oyer CE. Reference values for second trimester fetal and neonatal organ weights and measurements. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society.* 2003;6(2):160-167.

10. Archie JG, Collins JS, Lebel RR. Quantitative standards for fetal and neonatal autopsy. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(2):256-265.

11. Phillips JB, Billson VR, Forbes AB. Autopsy standards for fetal lengths and organ weights of an Australian perinatal population. *Pathology.* 2009;41(6):515-526.

12. Pryce JW BA, Ashworth MT, Kiho L, Malone M, Sebire NJ. . Reference ranges for organ weights of infants at autopsy: results of >1000 consecutive cases from a single centre. . *BMC Clin Pathol;* 14:18. 2014.

13. Maroun LL, Graem N. Autopsy standards of body parameters and fresh organ weights in nonmacerated and macerated human fetuses. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society.* 2005;8(2):204-217.

14. Langley F. The perinatal postmortem examination. *Journal of clinical pathology.* 1971;24(2):159-169.

15. Valdés-Dapena MA, Huff DS. *Perinatal autopsy manual.* The Institute; 1983.

16. Laurini RN. *Aspects of developmental pathology. PhD thesis,* Van Denderen; 1986.

17. Altman DG. Construction of age-related reference centiles using absolute residuals. *Stat Med.* 1993;12(10):917-924.

18. Altman DG, Chitty LS. Charts of fetal size: 1. Methodology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(1):29-34.

19. Kornstein M. Immunopathology of the thymus: A review. *Surg Pathol.* 1988;1:248-272.

20. Jackson CM. On the prenatal growth of the human body and the relative growth of the various organs and parts. *American Journal of Anatomy.* 1909;9(1):119-165.

21. Boyd R. Tables of the weights of the human body and internal organs in the sane and insane of both sexes at various ages, arranged from 2614 post-mortem examinations. *Phil Trans Royal Soc London*. 1861;151(Part I).
22. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, et al. Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1999;106(2):126-135.
23. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, et al. Fetal ultrasound biometry: 2. Abdomen and femur length reference values. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1999;106(2):136-143.
24. Snijders R, Nicolaides K. Fetal biometry at 14–40 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1994;4(1):34-48.
25. Silverwood RJ, Cole TJ. Statistical methods for constructing gestational age-related reference intervals and centile charts for fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(1):6-13.
26. Elejalde BR, De Elejalde MM, Opitz JM, Reynolds JF, Hall JG. The prenatal growth of the human body determined by the measurement of bones and organs by ultrasonography. *American journal of medical genetics*. 1986;24(4):575-598.
27. Carneiro C, Curate F, Cunha E. A method for estimating gestational age of fetal remains based on long bone lengths. *Int J Legal Med*. 2016;130(5):1333-1341.
28. Kasraeian M, Shahraki HR, Asadi N, Vafaei H, Sameni S. Cross-sectional study of fetal long-bone length in an Iranian population at 17–25 weeks of gestation. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017;137(1):20-25.
29. Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: limb bones. *BJOG*. 2002;109(8):919-929.
30. Brons J, Van Geijn H, Bezemer P, Nauta J, Arts NT. The fetal skeleton; ultrasonographic evaluation of the normal growth. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1990;34(1):21-36.
31. Francis A, Hugh O, Gardosi J. Customized vs INTERGROWTH-21(st) standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S692-S699.
32. Barata A, Carvalho L, Couto FM. Anthropometric data analytics: a portuguese case study. Paper presented at: International Conference on Practical Applications of Computational Biology & Bioinformatics2017.
33. Côrte-Real I, Braga AC, Nogueira R, Felino A, Valente F, Vaz P. Growth pattern of the philtrum in cases of normal and pathological fetal development. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2016;57(4):223-228.
34. Sousa-Santos RF, Miguelote RF, Cruz-Correia RJ, Santos CC, Bernardes JF. Development of a birthweight standard and comparison with currently used standards. What is a 10th centile? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;206:184-193.
35. Larroche JC. *Developmental pathology of the neonate*. Excerpta Medica; 1977.
36. Quester R, Schröder R. The shrinkage of the human brain stem during formalin fixation and embedding in paraffin. *Journal of neuroscience methods*. 1997;75(1):81-89.
37. American Institute of Ultrasound in M. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med*. 2013;32(6):1083-1101.



Figure 1 – Examples of fetal biometric measurements taken during autopsy examination:

A) Crown-heel length (CHL) is measured with the fetus placed on its back with spine and one limb straightened as much as possible. It can best be measured using a scale with a fixed upright at fetal head and a movable upright at the feet. When such scale is not available, crown-heel length can be measured improvising an upright for the head (by using a handle or a tweezer as shown), or a string, and read off against a ruler.

B) Crown-rump length (CRL) is measured with the fetus placed on its back with the hips flexed at 90 degrees and the spine straightened. CRL is approximately two thirds of the CHL. Considering this relation, a correction may be made to assess the expected length in malformations such as anencephaly.

C) Head (fronto-occipital) circumference is measured with a string and read off against a ruler. The string wraps around the widest possible circumference of the head, passing through the broadest part of the forehead above eyebrow, above the ears and most prominent part of the back of the head. Head circumference and CRL do not differ by more than one centimeter.

D) Hand length is measured from the tip of the third finger to the end of the palm at the first crease of the fist.

E) Foot length is defined by the distance from the tip of the great toe to the posterior surface of the heel.

F) Abdominal circumference is measured with a string and read off against a ruler. The string wraps around the abdomen near the border of the hepatic dullness, which, depending on gestational age, can be at the umbilicus (smaller fetuses) or above (older fetuses and neonates).

160x180mm (300 x 300 DPI)

For Peer Review



Figure 2 - Examples of fetal biometric and long bone lengths taken using radiographs obtained before autopsy examination, using a standardized method. The body and the limbs are fixed to the examination plate: for the antero-posterior view, the upper extremities at the sides, slightly flexed at the elbows, with external rotation of the arms, supine position of the hands and the fingers extended; the lower limbs are positioned in abduction with the knees flat on the plate; for the lateral view the left limbs are fixed to the table and the right limbs are positioned at different angles avoiding superposition of skeletal limb structures. A-B) Conventional X-ray of a 22 gestational week fetus exemplifying the measurement of biparietal diameter (A), fronto-occipital diameter and long bone lengths (B). Biparietal diameter is measured between the farthest points of parietal bones on the antero-posterior view coronal plane. Fronto-occipital diameter is measure from the prominent point of the mid-frontal bone to the most prominent point of occipital bone on the lateral view. Long bone lengths are measured on the lateral view on the limbs fixed to the examination plate by placing a line parallel to the long axis along the diaphysis (i.e. ossified shaft of the developing bone). C) Whole body Faxitron of a 12 gestational week fetus, highlighting the high image quality of this

technique making it adequate for the evaluation of small fetuses, as opposed to D) Conventional X-ray of a 14 gestational week fetus with poor image quality.

199x249mm (300 x 300 DPI)

For Peer Review

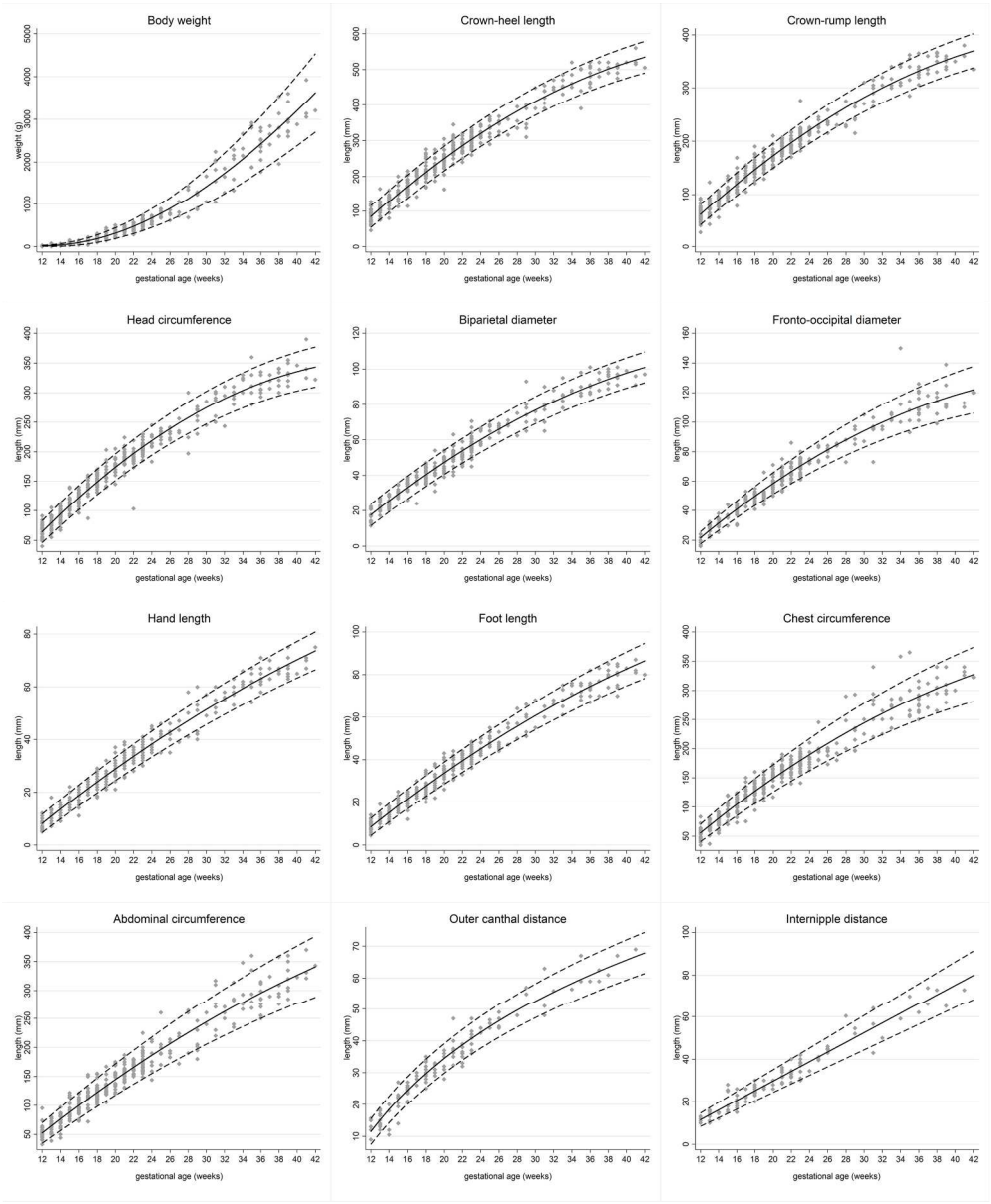


Figure 3 - Plots of biometrical measurements showing scattered raw data and predicted mean, 5th and 95th centiles.

210x255mm (300 x 300 DPI)

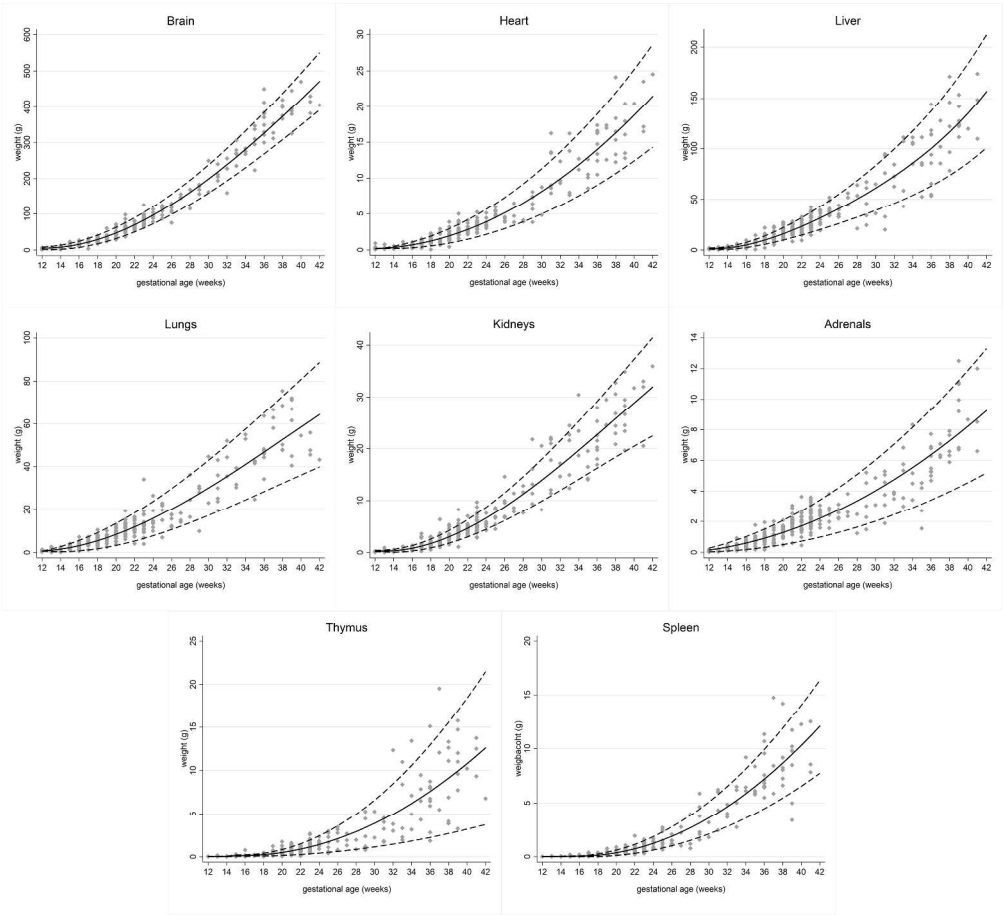


Figure 4 - Plots of organ weights showing scattered raw data and predicted mean, 5th and 95th centiles.

158x143mm (600 x 600 DPI)

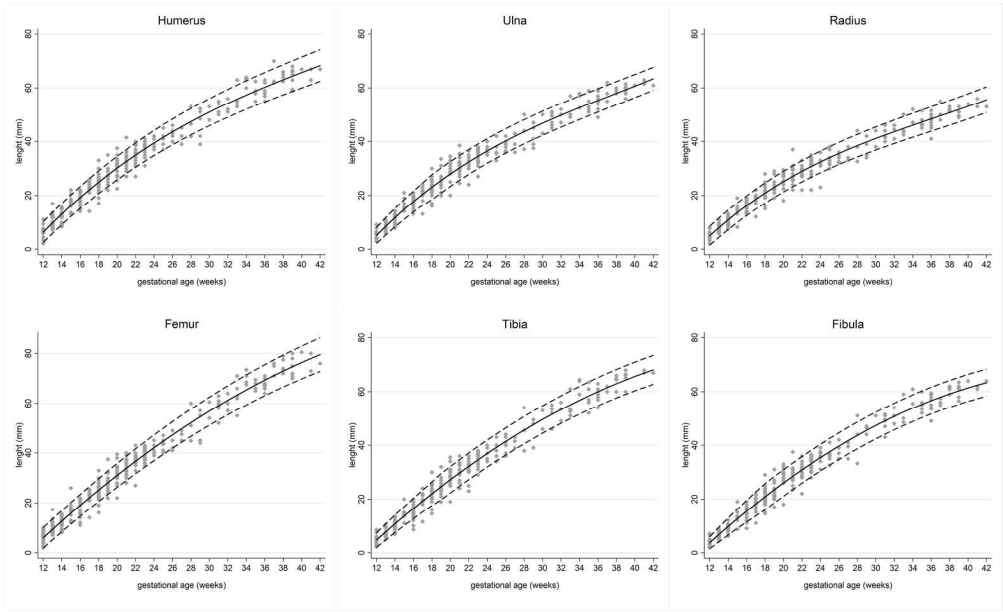


Figure 5 - Plots of long bone lengths showing scattered raw data and predicted mean, 5th and 95th centiles.

105x63mm (600 x 600 DPI)

Table 1 - Fetal autopsy standards for fetal biometric measurements (mean±SD) at 12 to 42 weeks of gestation

Gestational Age (weeks)	BW (g)	CHL (mm)	CRL (mm)	HC (mm)	BPD (mm)	FOD (mm)	CC (mm)	AC (mm)	HL (mm)	FL (mm)	ICD (mm)	OCD (mm)	PL (mm)	IND (mm)
12	21.1±5.6	84.9±18.6	61.0±11.9	64.5±11.2	17.6±3.7	21.6±2.5	55.7±9.1	52.4±10.7	8.2±2.1	8.5±2.5	5.4±1.3	11.5±2.4	1.5±0.6	11.5±1.9
13	25.2±11.5	107.4±18.9	76.1±12.2	79.6±11.5	21.6±3.8	26.6±2.7	68.2±9.7	64.6±11.4	10.9±2.2	11.8±2.5	6.6±1.3	15.1±2.5	2.0±0.6	13.8±2.1
14	39.1±18.2	129.3±19.2	90.9±12.5	94.2±11.9	25.6±3.8	31.5±3.0	80.4±10.4	76.5±12.1	13.5±2.2	15.1±2.6	7.6±1.4	18.4±2.5	2.5±0.6	16.1±2.2
15	62.5±25.8	150.7±19.5	105.4±12.7	108.4±12.2	29.4±3.9	36.3±3.2	92.4±11.0	88.3±12.8	16.2±2.3	18.3±2.7	8.6±1.4	21.6±2.6	2.9±0.6	18.3±2.4
16	95.2±34.2	171.6±19.8	119.5±13.0	122.3±12.5	33.2±3.9	40.9±3.5	104.2±11.6	99.9±13.6	18.8±2.4	21.5±2.8	9.5±1.4	24.5±2.6	3.3±0.7	20.6±2.6
17	137.0±43.5	192.0±20.0	133.3±13.2	135.7±12.8	36.8±4.0	45.5±3.7	115.7±12.3	111.4±14.3	21.3±2.5	24.6±2.9	10.4±1.4	27.2±2.7	3.6±0.7	22.9±2.7
18	187.8±53.7	211.9±20.3	146.7±13.5	148.8±13.1	40.4±4.0	49.9±3.9	127.0±12.9	122.6±15.0	23.9±2.5	27.7±3.0	11.2±1.5	29.8±2.7	4.0±0.7	25.2±2.9
19	247.5±64.8	231.2±20.6	159.8±13.7	161.4±13.4	43.9±4.1	54.2±4.2	138.0±13.5	133.7±15.7	26.3±2.6	30.7±3.1	11.9±1.5	32.2±2.8	4.3±0.7	27.4±3.1
20	315.7±76.7	250.1±20.9	172.6±14.0	173.7±13.7	47.3±4.1	58.4±4.4	148.8±14.2	144.6±16.4	28.8±2.7	33.7±3.1	12.6±1.5	34.5±2.8	4.6±0.7	29.7±3.2
21	392.3±89.5	268.4±21.2	185.1±14.2	185.6±14.0	50.7±4.2	62.5±4.6	159.4±14.8	155.4±17.1	31.2±2.8	36.6±3.2	13.3±1.5	36.7±2.9	4.9±0.8	32.0±3.4
22	477.1±103.1	286.2±21.5	197.2±14.5	197.0±14.4	53.9±4.2	66.5±4.9	169.7±15.5	166.0±17.8	33.6±2.8	39.5±3.3	14.0±1.6	38.8±2.9	5.2±0.8	34.3±3.6
23	570.0±117.6	303.5±21.7	209.0±14.7	208.1±14.7	57.1±4.3	70.3±5.1	179.8±16.1	176.3±18.5	35.9±2.9	42.3±3.4	14.6±1.6	40.8±3.0	5.5±0.8	36.6±3.7
24	670.8±132.9	320.3±22.0	220.4±15.0	218.8±15.0	60.1±4.3	74.1±5.4	189.7±16.7	186.6±19.2	38.2±3.0	45.1±3.5	15.2±1.6	42.7±3.0	5.7±0.8	38.8±3.9
25	779.2±149.2	336.6±22.3	231.6±15.3	229.0±15.3	63.1±4.4	77.7±5.6	199.3±17.4	196.6±19.9	40.5±3.1	47.8±3.6	15.8±1.6	44.5±3.1	6.0±0.9	41.1±4.1
26	895.1±166.3	352.3±22.6	242.3±15.5	238.9±15.6	66.0±4.4	81.2±5.8	208.7±18.0	206.5±20.6	42.8±3.1	50.5±3.6	16.3±1.7	46.3±3.1	6.2±0.9	43.4±4.2
27	1018.3±184.2	367.5±22.9	252.8±15.8	248.4±15.9	68.8±4.5	84.6±6.1	217.9±18.7	216.2±21.3	45.0±3.2	53.1±3.7	16.9±1.7	48.0±3.2	6.5±0.9	45.7±4.4
28	1148.7±203.0	382.3±23.1	262.9±16.0	257.5±16.2	71.6±4.5	87.9±6.3	226.8±19.3	225.7±22.0	47.1±3.3	55.7±3.8	17.4±1.7	49.6±3.2	6.7±0.9	47.9±4.6
29	1286.0±222.7	396.5±23.4	272.7±16.3	266.2±16.5	74.2±4.6	91.1±6.5	235.5±19.9	235.1±22.8	49.2±3.4	58.2±3.9	17.9±1.7	51.2±3.3	6.9±1.0	50.2±4.8
30	1430.0±243.3	410.2±23.7	282.2±16.5	274.5±16.8	76.8±4.6	94.1±6.8	244.0±20.6	244.3±23.5	51.3±3.5	60.7±4.0	18.4±1.7	52.7±3.3	7.1±1.0	52.5±4.9
31	1580.6±264.7	423.3±24.0	291.3±16.8	282.4±17.2	79.3±4.7	97.1±7.0	252.2±21.2	253.3±24.2	53.4±3.5	63.1±4.1	18.8±1.8	54.2±3.4	7.3±1.0	54.8±5.1
32	1737.6±286.9	436.0±24.3	300.1±17.0	289.9±17.5	81.6±4.8	99.9±7.3	260.2±21.8	262.1±24.9	55.4±3.6	65.5±4.2	19.3±1.8	55.6±3.4	7.5±1.0	57.0±5.3
33	1900.8±310.1	448.1±24.5	308.5±17.3	297.0±17.8	84.0±4.8	102.6±7.5	267.9±22.5	270.7±25.6	57.4±3.7	67.8±4.2	19.7±1.8	57.0±3.5	7.7±1.0	59.3±5.4
34	2070.1±334.1	459.8±24.8	316.6±17.5	303.7±18.1	86.2±4.9	105.2±7.7	275.4±23.1	279.2±26.3	59.3±3.8	70.1±4.3	20.1±1.8	58.4±3.5	7.9±1.1	61.6±5.6
35	2245.1±358.9	470.9±25.1	324.4±17.8	310.0±18.4	88.3±4.9	107.7±8.0	282.7±23.8	287.5±27.0	61.3±3.8	72.3±4.4	20.5±1.9	59.7±3.6	8.0±1.1	63.9±5.8
36	2425.8±384.6	481.5±25.4	331.9±18.1	316.0±18.7	90.4±5.0	110.0±8.2	289.7±24.4	295.7±27.7	63.1±3.9	74.5±4.5	20.9±1.9	60.9±3.6	8.2±1.1	66.1±5.9
37	2612.0±411.2	491.6±25.7	339.0±18.3	321.5±19.0	92.3±5.0	112.3±8.4	296.5±25.0	303.6±28.4	65.0±4.0	76.6±4.6	21.3±1.9	62.2±3.7	8.4±1.1	68.4±6.1
38	2803.5±438.7	501.1±25.9	345.8±18.6	326.6±19.3	94.2±5.1	114.4±8.7	303.1±25.7	311.4±29.1	66.8±4.1	78.6±4.7	21.7±1.9	63.4±3.7	8.5±1.2	70.7±6.3
39	3000.0±467.0	510.2±26.2	352.2±18.8	331.4±19.6	96.0±5.1	116.5±8.9	309.4±26.3	319.0±29.8	68.5±4.1	80.7±4.7	22.0±2.0	64.5±3.8	8.7±1.2	73.0±6.4
40	3201.5±496.2	518.7±26.5	358.4±19.1	335.7±20.0	97.7±5.2	118.4±9.2	315.5±26.9	326.5±30.5	70.3±4.2	82.6±4.8	22.4±2.0	65.7±3.8	8.9±1.2	75.2±6.6
41	3407.7±526.2	526.8±26.8	364.1±19.3	339.6±20.3	99.3±5.2	120.2±9.4	321.4±27.6	333.7±31.2	72.0±4.3	84.6±4.9	22.8±2.0	66.8±3.9	9.0±1.2	77.5±6.8
42	3618.4±557.1	534.3±27.1	369.6±19.6	343.2±20.6	100.9±5.3	121.8±9.6	327.0±28.2	340.8±31.9	73.6±4.4	86.4±5.0	23.1±2.0	67.9±3.9	9.1±1.3	79.8±6.9

Abbreviations: body weight (BW), crown-heel length (CHL), crown-rump length (CRL), head circumference (HC), biparietal diameter (BPD), fronto-occipital diameter (FOD), chest circumference (CC), abdominal circumference (AC), hand length (HL), foot length (FL), inner canthal distance (ICD), outer canthal distance (OCD), philtrum length (PL) and internipple distance (IND).

Table 2 - Fetal autopsy standards for fetal organ weights (mean±SD) at 12 to 42 weeks of gestation

Gestational age (weeks)	Brain (g)	Heart (g)	Liver (g)	Lungs (g)	Kidneys (g)	Adrenals (g)	Spleen (g)	Thymus (g)
12	5.17±1.89	0.15±0.01	1.24±0.38	0.64±0.01	0.27±0.06	0.15±0.07	0.01±0.00	0.02±0.01
13	5.80±2.64	0.22±0.01	1.28±0.57	0.99±0.36	0.27±0.11	0.24±0.12	0.02±0.01	0.03±0.01
14	7.84±3.46	0.33±0.10	1.94±0.83	1.53±0.72	0.33±0.17	0.34±0.16	0.02±0.01	0.03±0.01
15	11.24±4.32	0.48±0.17	3.16±1.15	2.25±1.09	0.51±0.24	0.46±0.20	0.03±0.01	0.13±0.05
16	15.97±5.24	0.68±0.24	4.87±1.53	3.15±1.47	0.80±0.32	0.60±0.25	0.04±0.02	0.13±0.05
17	21.98±6.22	0.93±0.32	7.04±1.98	4.21±1.86	1.20±0.41	0.75±0.30	0.07±0.04	0.16±0.07
18	29.24±7.25	1.21±0.41	9.61±2.49	5.44±2.26	1.70±0.51	0.91±0.36	0.13±0.07	0.23±0.10
19	37.69±8.34	1.55±0.50	12.53±3.06	6.82±2.67	2.30±0.62	1.09±0.42	0.23±0.11	0.34±0.15
20	47.31±9.48	1.92±0.60	15.77±3.70	8.34±3.09	2.99±0.73	1.28±0.47	0.36±0.15	0.48±0.21
21	58.05±10.67	2.35±0.71	19.30±4.40	10.01±3.52	3.76±0.86	1.49±0.54	0.53±0.20	0.66±0.28
22	69.87±11.92	2.81±0.82	23.08±5.17	11.81±3.96	4.62±1.00	1.71±0.60	0.73±0.25	0.88±0.38
23	82.74±13.23	3.32±0.94	27.10±5.99	13.73±4.41	5.56±1.15	1.95±0.67	0.97±0.31	1.12±0.48
24	96.60±14.59	3.88±1.06	31.35±6.89	15.77±4.87	6.57±1.30	2.20±0.74	1.24±0.38	1.41±0.61
25	111.42±16.00	4.48±1.19	35.79±7.84	17.91±5.34	7.65±1.47	2.47±0.81	1.55±0.45	1.73±0.74
26	127.16±17.47	5.12±1.33	40.44±8.86	20.17±5.82	8.79±1.64	2.75±0.89	1.89±0.53	2.08±0.90
27	143.78±19.00	5.81±1.47	45.29±9.95	22.51±6.31	9.99±1.83	3.04±0.97	2.26±0.62	2.47±1.06
28	161.23±20.58	6.54±1.62	50.35±11.09	24.95±6.81	11.25±2.02	3.35±1.05	2.67±0.71	2.90±1.25
29	179.48±22.21	7.32±1.77	55.61±12.30	27.46±7.32	12.56±2.23	3.68±1.13	3.12±0.81	3.36±1.44
30	198.49±23.90	8.14±1.93	61.10±13.58	30.05±7.84	13.91±2.44	4.02±1.22	3.60±0.91	3.86±1.66
31	218.22±25.64	9.01±2.10	66.84±14.92	32.71±8.37	15.30±2.67	4.37±1.31	4.11±1.02	4.39±1.89
32	238.62±27.44	9.92±2.27	72.84±16.32	35.42±8.91	16.73±2.90	4.74±1.40	4.66±1.13	4.96±2.13
33	259.66±29.29	10.87±2.45	79.14±17.78	38.19±9.45	18.19±3.14	5.12±1.49	5.24±1.26	5.56±2.39
34	281.29±31.20	11.87±2.64	85.78±19.31	41.00±10.01	19.67±3.39	5.52±1.59	5.86±1.38	6.20±2.66
35	303.47±33.16	12.92±2.83	92.79±20.91	43.85±10.58	21.18±3.66	5.93±1.69	6.51±1.52	6.88±2.95
36	326.17±35.18	14.01±3.03	100.22±22.56	46.73±11.16	22.70±3.93	6.36±1.79	7.20±1.66	7.59±3.25
37	349.34±37.25	15.14±3.23	108.12±24.28	49.63±11.75	24.24±4.21	6.80±1.90	7.93±1.80	8.33±3.57
38	372.95±39.38	16.32±3.44	116.54±26.07	52.55±12.35	25.78±4.50	7.26±2.01	8.68±1.96	9.11±3.91
39	396.94±41.56	17.54±3.66	125.55±27.91	55.47±12.95	27.33±4.80	7.73±2.12	9.47±2.12	9.93±4.26
40	421.29±43.80	18.81±3.88	135.20±29.82	58.40±13.57	28.87±5.11	8.22±2.23	10.30±2.28	10.78±4.62
41	445.95±46.09	20.12±4.11	145.58±31.80	61.32±14.20	30.41±5.43	8.72±2.35	11.16±2.45	11.67±5.00
42	470.88±48.44	21.48±4.35	156.76±33.84	64.23±14.84	31.93±5.76	9.23±2.47	12.06±2.63	12.59±5.40

Table 3 - Fetal autopsy standards for long bone lengths (mean±SD) at 12 to 42 weeks of gestation

Gestational age (weeks)	Humerus (mm)	Ulna (mm)	Radius (mm)	Femur (mm)	Tibia (mm)	Fibula (mm)
12	6.3±2.3	5.1±1.8	5.0±2.1	6.0±2.5	4.7±1.6	3.7±1.4
13	9.7±2.4	8.5±1.9	8.0±2.2	9.3±2.5	7.7±1.8	6.7±1.6
14	13.0±2.4	11.7±2.1	10.8±2.2	12.6±2.6	10.7±2.0	9.7±1.9
15	16.2±2.4	14.7±2.2	13.5±2.2	15.8±2.6	13.6±2.1	12.6±2.2
16	19.2±2.5	17.6±2.4	16.1±2.2	19.0±2.7	16.5±2.3	15.4±2.5
17	22.1±2.5	20.4±2.5	18.5±2.3	22.1±2.7	19.2±2.5	18.2±2.7
18	24.9±2.6	23.0±2.8	20.9±2.3	25.2±2.8	21.9±2.7	20.9±3.0
19	27.6±2.6	25.6±2.8	23.0±2.3	28.1±2.8	24.6±3.0	23.5±3.0
20	30.1±2.7	28.0±2.8	25.1±2.3	31.0±2.9	27.2±3.0	26.0±3.0
21	32.6±2.7	30.2±2.8	27.1±2.4	33.9±3.0	29.7±3.0	28.5±3.0
22	35.0±2.7	32.4±2.8	29.0±2.4	36.7±3.0	32.2±3.0	30.9±3.0
23	37.3±2.8	34.5±2.8	30.7±2.4	39.4±3.1	34.6±3.0	33.2±3.0
24	39.5±2.8	36.5±2.8	32.4±2.4	42.1±3.1	36.9±3.0	35.4±3.0
25	41.6±2.9	38.4±2.8	34.0±2.5	44.7±3.2	39.2±3.0	37.6±3.0
26	43.6±2.9	40.2±2.8	35.6±2.5	47.3±3.2	41.4±3.1	39.7±3.0
27	45.5±3.0	42.0±2.7	37.1±2.5	49.7±3.3	43.5±3.1	41.7±3.0
28	47.4±3.0	43.6±2.7	38.5±2.6	52.2±3.3	45.6±3.1	43.7±3.0
29	49.2±3.0	45.3±2.7	39.8±2.6	54.5±3.4	47.6±3.1	45.5±3.0
30	51.0±3.1	46.8±2.7	41.1±2.6	56.8±3.4	49.6±3.1	47.3±3.0
31	52.6±3.1	48.3±2.7	42.4±2.6	59.0±3.5	51.5±3.1	49.1±3.0
32	54.3±3.2	49.8±2.7	43.6±2.7	61.2±3.6	53.3±3.1	50.7±3.0
33	55.8±3.2	51.2±2.7	44.9±2.7	63.3±3.6	55.1±3.2	52.3±3.0
34	57.4±3.2	52.6±2.7	46.0±2.7	65.4±3.7	56.8±3.2	53.8±3.0
35	58.8±3.3	54.0±2.7	47.2±2.7	67.4±3.7	58.4±3.2	55.3±3.0
36	60.3±3.3	55.3±2.7	48.4±2.8	69.3±3.8	60.0±3.2	56.7±3.0
37	61.7±3.4	56.7±2.6	49.6±2.8	71.2±3.8	61.5±3.2	58.0±3.0
38	63.1±3.4	58.0±2.6	50.7±2.8	73.0±3.9	63.0±3.2	59.2±3.0
39	64.4±3.5	59.4±2.6	51.9±2.8	74.7±3.9	64.4±3.2	60.3±3.1
40	65.7±3.5	60.7±2.6	53.1±2.9	76.4±4.0	65.7±3.2	61.4±3.1
41	67.0±3.5	62.0±2.6	54.3±2.9	78.0±4.0	66.9±3.3	62.4±3.1
42	68.3±3.6	63.4±2.6	55.6±2.9	79.5±4.1	68.1±3.3	63.4±3.1

Supplementary Table File 1 - Partial exclusion criteria

<i>Excluded parameters</i>	<i>Partial exclusion criteria</i>
<i>Brain weight</i>	Acrania Anencephaly Cerebellum agenesis or hypoplasia Encephalocele Holoprosencephaly Hydranencephaly Hydrocephalus Microcephaly Microencephaly Myelomeningocele Dandy Walker malformation Arnold Chiari malformation
<i>Heart weight</i>	Non-compaction of myocardium Hypertrophic cardiomyopathy Hypoplastic left heart syndrome Other anomalies including ventricle hypoplasia or hypertrophy
<i>Lungs weight</i>	Lung hypoplasia or agenesis Severe inflammatory/infectious disease Severe meconium aspiration
<i>Kidneys weight</i>	Kidney agenesis or hypoplasia Renal cystic dysplasia
<i>Adrenals weight</i>	Adrenal hypoplasia
<i>Thymus weight</i>	Thymus hypoplasia or hyperplasia
<i>Any organ weight</i>	Severe hemorrhage
<i>Head circumference, biparietal diameter, fronto-occipital diameter</i>	Acrania Dolichocephaly Macrocephaly Microcephaly Other deformities of the skull
<i>Intercanthal distances</i>	Hypertelorism
<i>Abdominal circumference</i>	Abdominal wall defects

Supplementary Tables file 2 - Total number of cases for long bone lengths, biometrical measurements and organ weights at each gestational age.

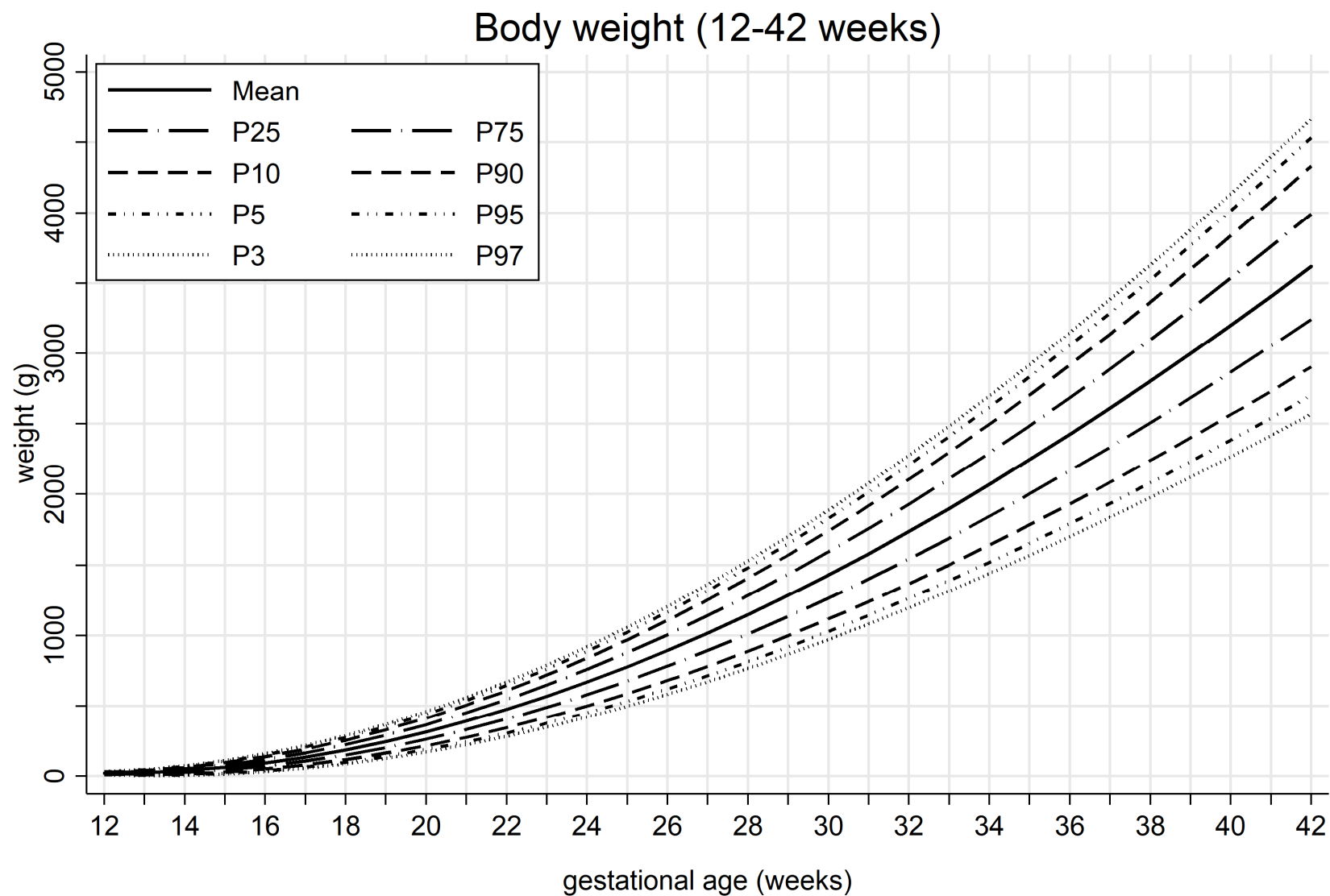
Gestational age (weeks)	Total	Humerus (mm)	Ulna (mm)	Radius (mm)	Femur (mm)	Tibia (mm)	Fibula (mm)
12	45	18	10	10	23	11	11
13	31	21	15	14	23	15	15
14	29	24	17	18	25	18	15
15	17	12	8	9	14	8	8
16	31	27	25	25	29	27	25
17	17	16	13	13	15	14	13
18	35	31	29	29	32	30	30
19	20	18	17	17	19	16	14
20	21	18	17	16	21	17	16
21	28	23	20	19	26	20	19
22	21	19	19	19	20	19	20
23	32	28	27	28	32	28	27
24	9	8	8	7	8	8	7
25	8	7	7	7	7	7	7
26	6	6	6	6	6	6	6
27	3	3	3	3	3	3	3
28	3	3	3	3	3	3	3
29	6	5	5	5	5	4	3
30	2	2	2	2	2	2	1
31	6	6	6	6	6	6	6
32	3	3	3	3	3	3	3
33	5	5	5	5	5	5	5
34	4	4	3	3	4	3	3
35	5	4	5	5	5	5	5
36	10	10	10	10	10	10	10
37	3	3	3	3	3	3	3
38	6	5	5	5	6	5	5
39	7	7	7	7	7	7	7
40	1	1	1	1	1		1
41	3	2	2	2	2	2	2
42	1	1	1	1	1	1	1
Total	418	340	302	301	366	306	294

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

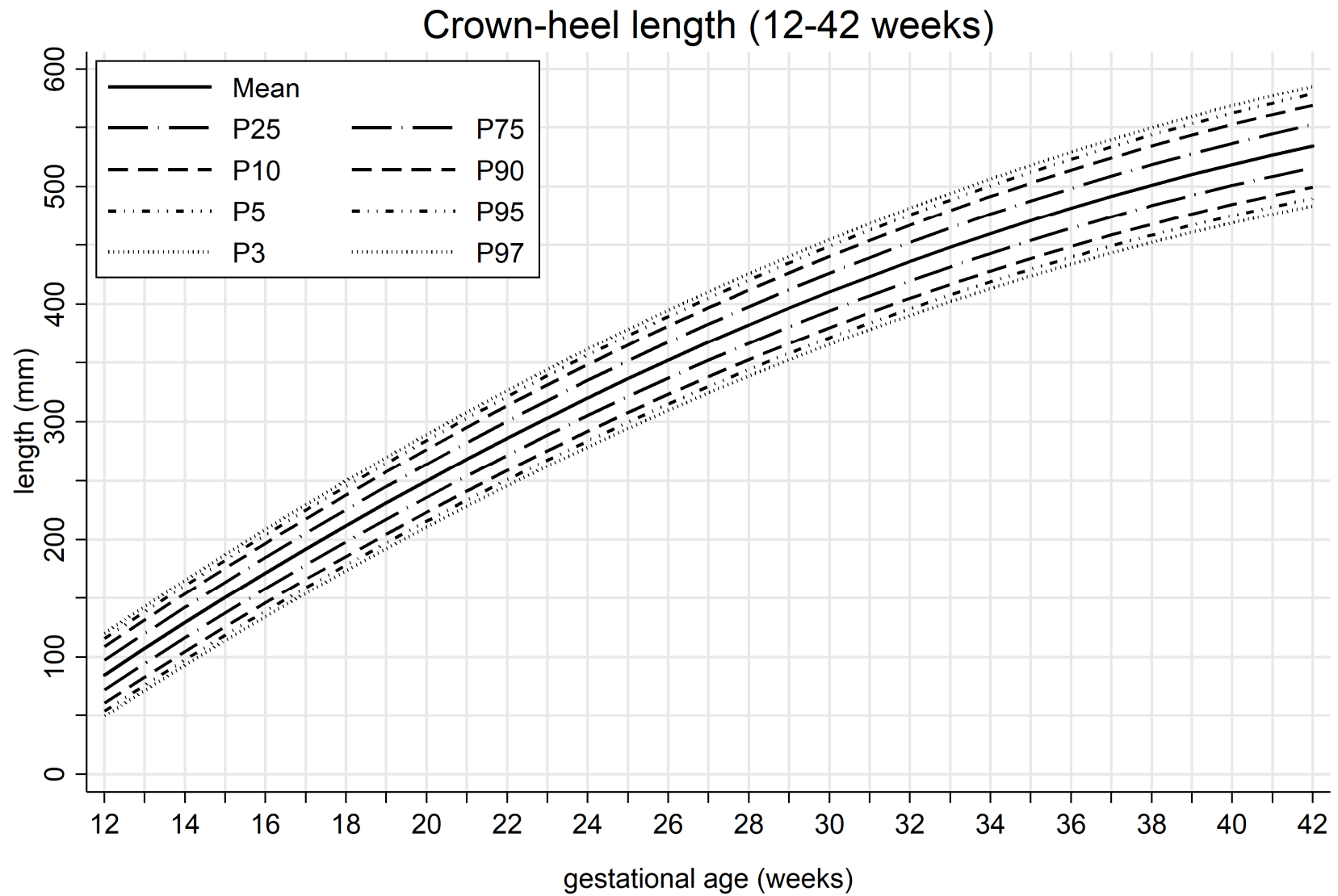
Gestational age (weeks)	BW (g)	CHL (mm)	CRL (mm)	HC (mm)	BPD (mm)	FOD (mm)	CC (mm)	AC (mm)	HL (mm)	FL (mm)	ICD (mm)	OCD (mm)	PL (mm)	IND (mm)
12	37	27	40	26	12	5	25	25	32	38	6	6	5	4
13	29	23	26	20	11	10	24	22	26	28	8	9	9	7
14	27	26	26	23	15	13	26	24	26	27	5	5	4	3
15	17	17	17	16	12	7	17	15	17	17	10	10	9	8
16	30	30	30	28	19	20	28	27	30	30	14	14	13	10
17	17	16	17	17	15	14	17	17	16	16	4	4	4	4
18	32	33	33	32	27	28	33	33	33	33	14	14	13	11
19	18	18	18	18	15	13	18	17	18	19	5	4	4	3
20	20	20	20	20	19	18	20	20	19	20	6	6	6	4
21	24	24	24	24	19	18	24	24	25	25	8	8	8	7
22	20	20	20	20	18	18	20	20	20	20	8	8	8	7
23	31	31	31	31	30	26	31	31	31	31	10	9	7	9
24	9	9	9	9	6	6	9	8	9	9	2	2	1	1
25	7	7	7	7	4	4	7	7	7	7	2	2	2	2
26	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	4	4	4
27	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3				
28	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1
29	5	6	6	6	6	4	6	6	6	5	2	2	2	2
30	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2				
31	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	3	2	3
32	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1
33	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5				
34	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	1	1	1	1
35	5	5	5	5	4	4	5	5	5	5	2	2	2	1
36	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	1	1	1	1
37	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
38	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	1	1	1	1
39	7	7	7	7	6	5	7	7	7	7	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1		1	1	1	1				
41	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
Total	391	375	392	364	290	263	373	364	383	393	122	121	112	99

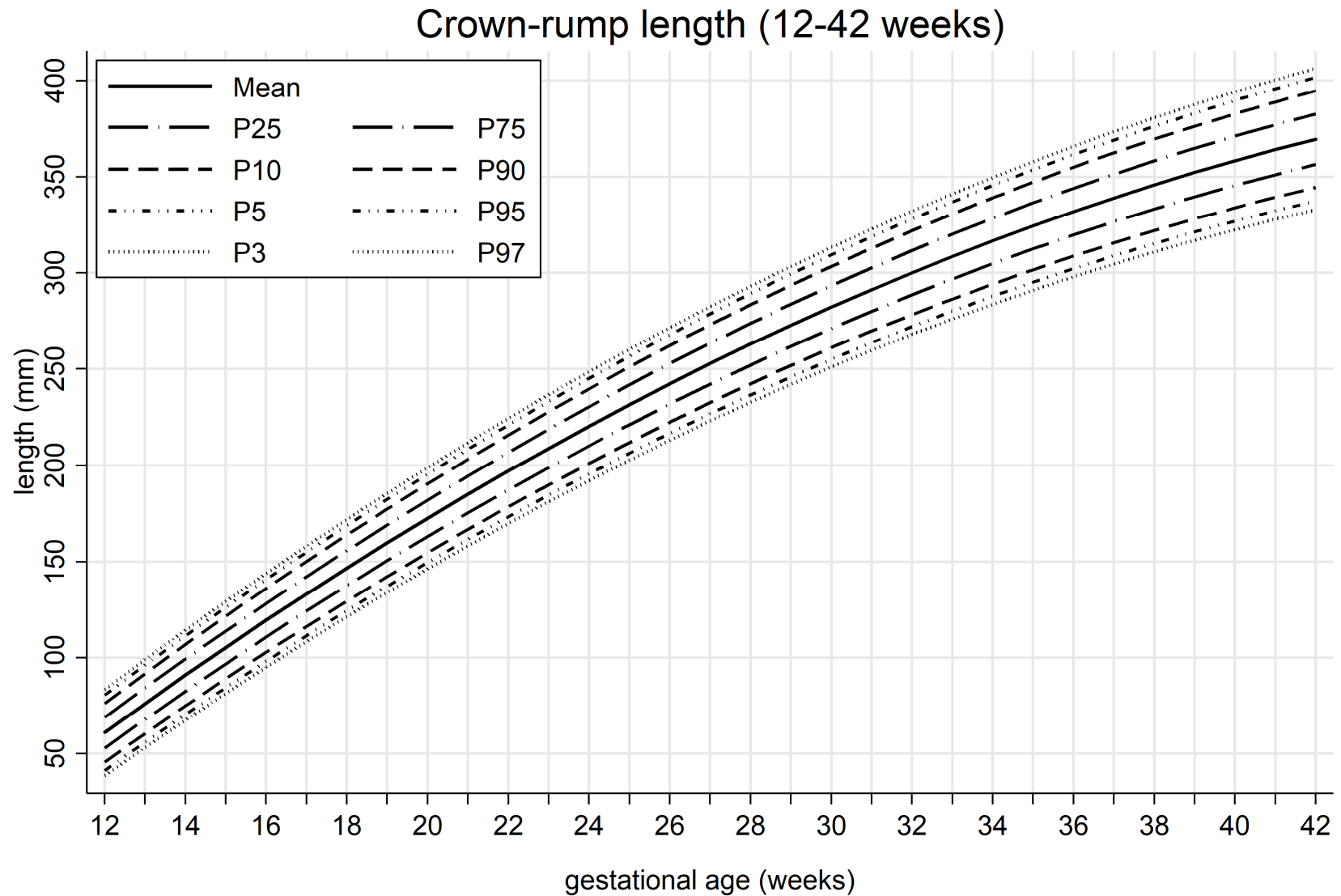
Abbreviations: body weight (BW), crown-heel length (CHL), crown-rump length (CRL), head circumference (HC), biparietal diameter (BPD), fronto-occipital diameter (FOD), chest circumference (CC), abdominal circumference (AC), hand length (HL), foot length (FL), inner canthal distance (ICD), outer canthal distance (OCD), philtrum length (PL) and internipple distance (IND).

	Gestational age (weeks)	Brain (g)	Heart (g)	Liver (g)	Lungs (g)	Kidneys (g)	Adrenals (g)	Spleen (g)	Thymus (g)
1	12	10	14	12	12	6	6	7	6
2	13	10	22	24	25	20	18	18	18
3	14	24	23	26	26	19	18	21	20
4	15	14	14	15	13	14	14	15	15
5	16	22	30	31	31	27	27	29	29
6	17	16	16	17	16	13	15	16	14
7	18	28	28	35	30	30	29	35	35
8	19	16	19	19	17	19	19	19	19
9	20	18	18	21	19	20	21	21	20
10	21	24	26	27	23	21	25	27	25
11	22	16	18	21	15	19	20	21	20
12	23	27	19	32	22	27	28	31	30
13	24	7	8	9	8	6	8	8	8
14	25	8	7	8	7	7	7	8	7
15	26	6	4	6	5	6	6	6	6
16	27	3	3	3	3	3	3	3	3
17	28	2	2	3	3	3	2	3	2
18	29	4	6	6	4	5	6	6	6
19	30	2	2	2	2	2	2	2	2
20	31	4	6	6	6	6	6	4	6
21	32	3	3	3	3	3	3	3	3
22	33	5	4	5	3	5	5	4	5
23	34	3	2	4	2	3	4	3	4
24	35	5	4	4	4	4	4	4	4
25	36	9	8	9	8	8	10	10	9
26	37	3	3	3	3	3	3	3	3
27	38	6	6	5	5	6	5	6	6
28	39	7	5	7	6	7	7	7	7
29	40	1	1	1	1	1	1	1	1
30	41	3	3	3	3	3	3	3	3
31	42	1	1		1	1			1
32	Total	307	325	367	326	317	325	344	337

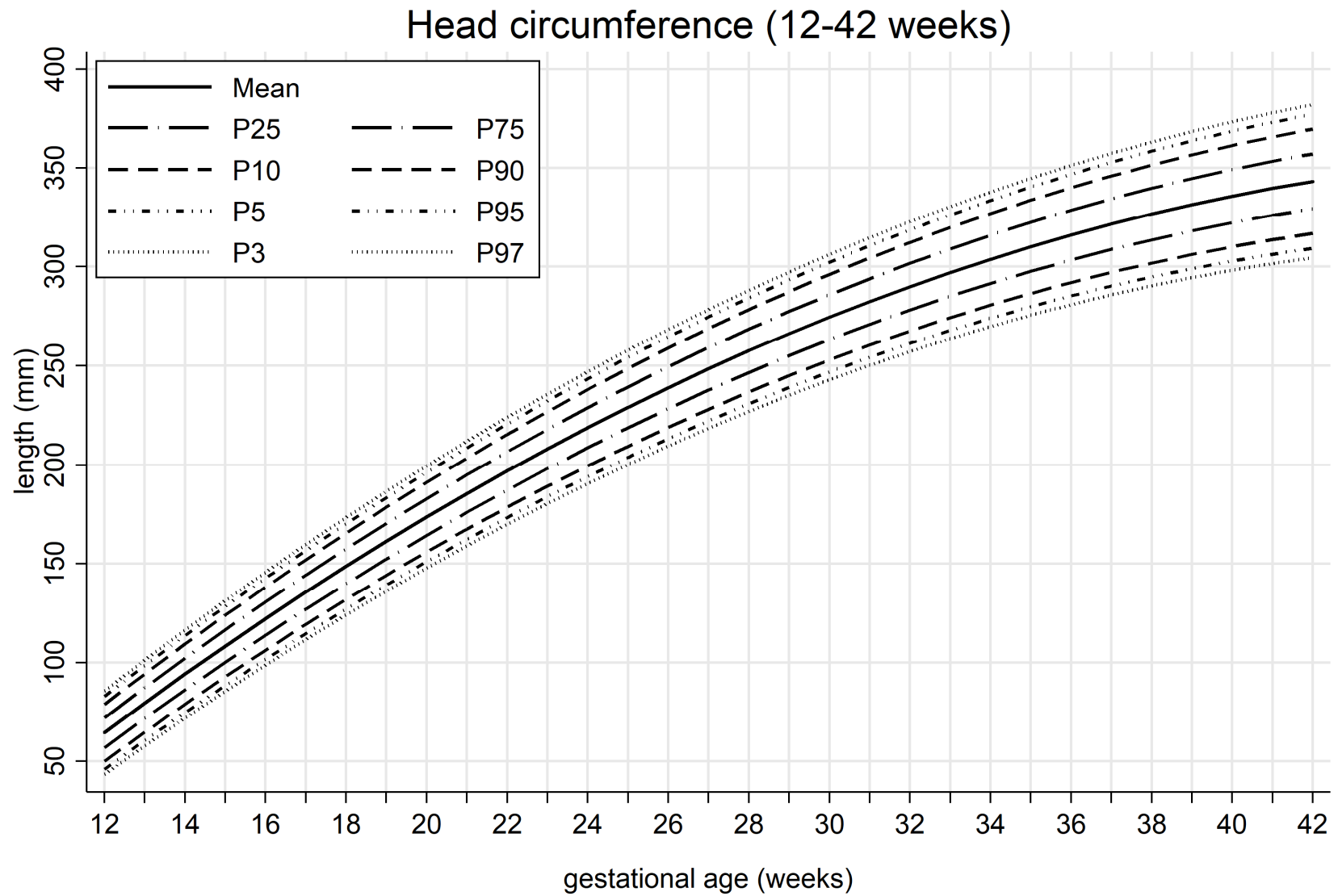


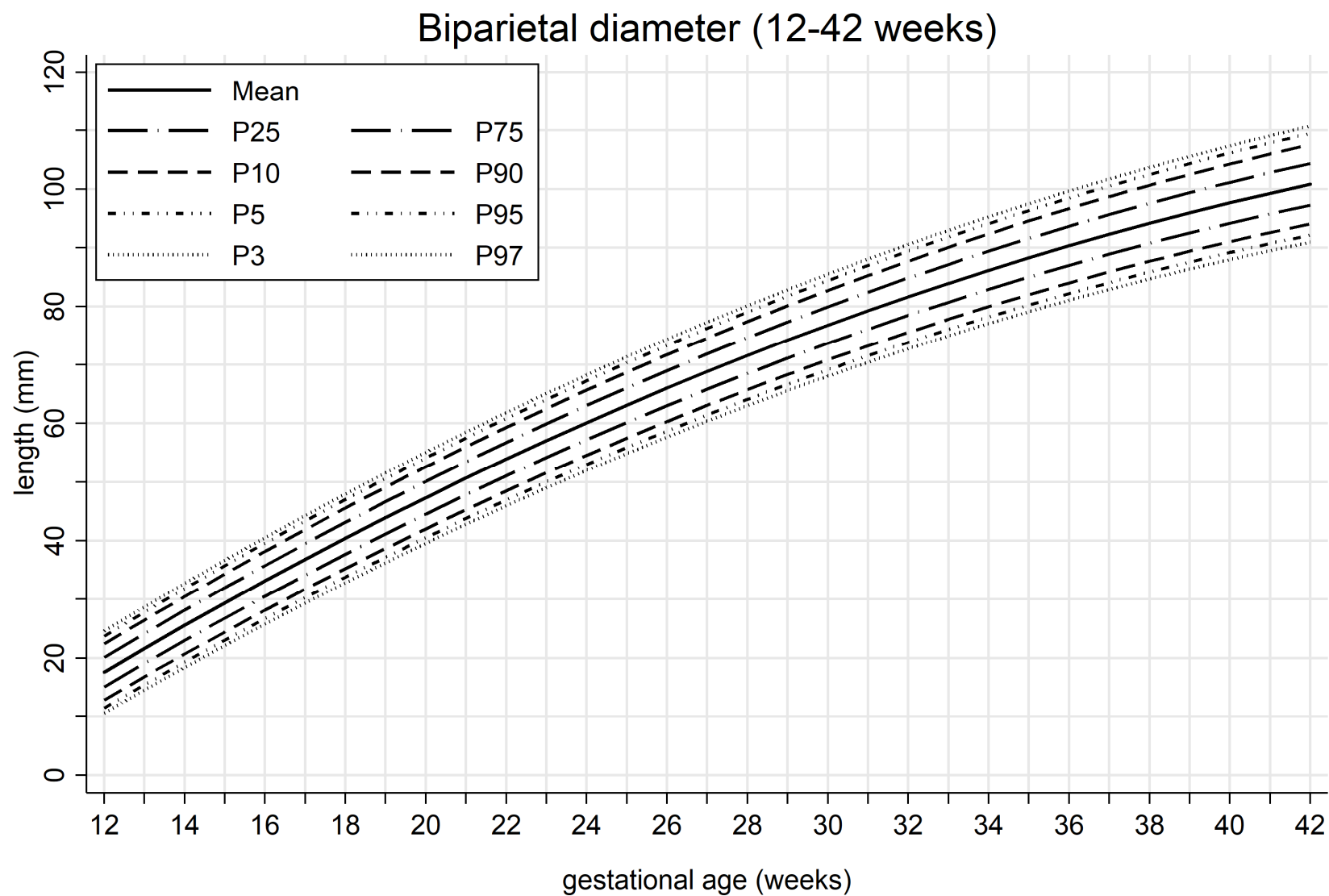
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



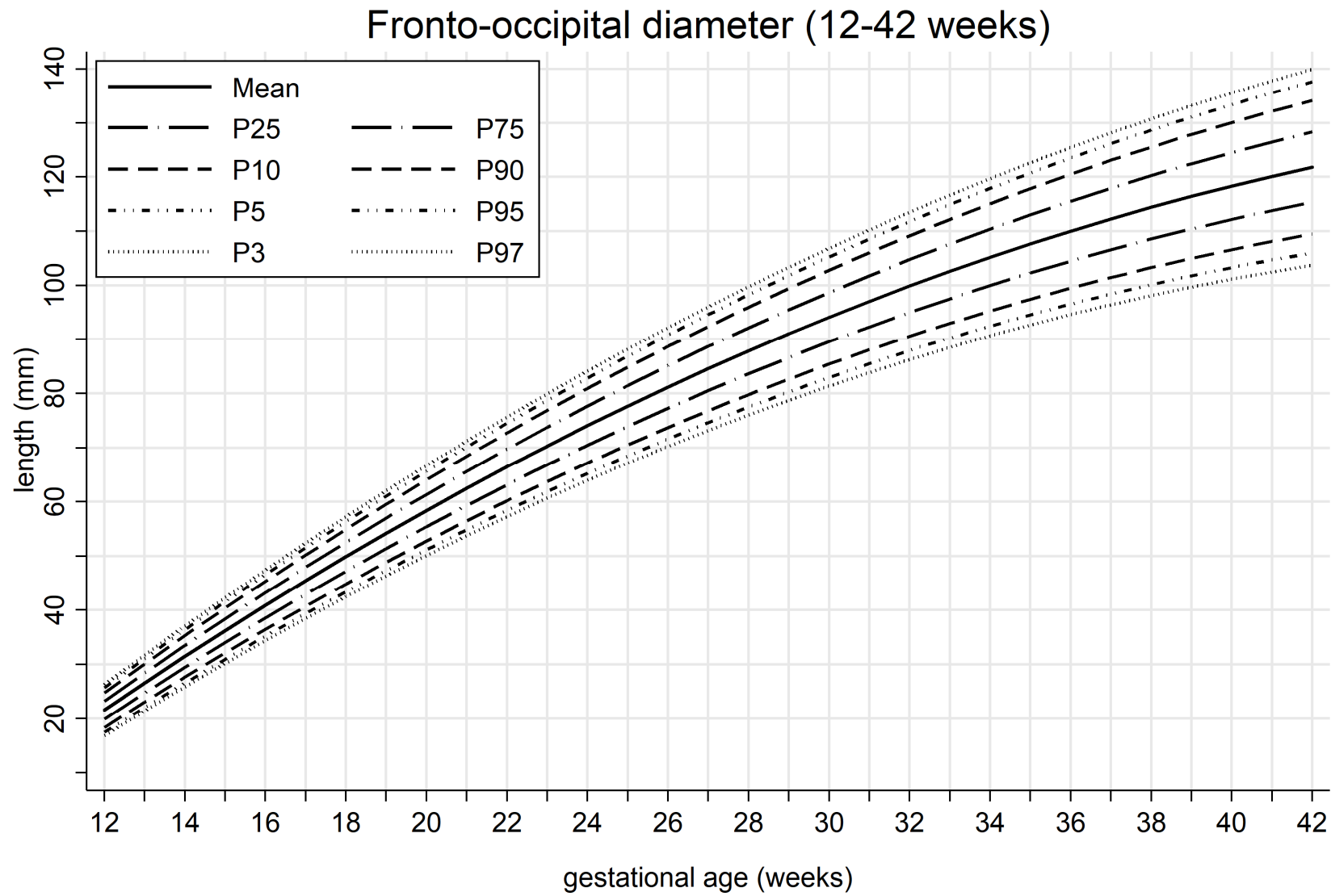


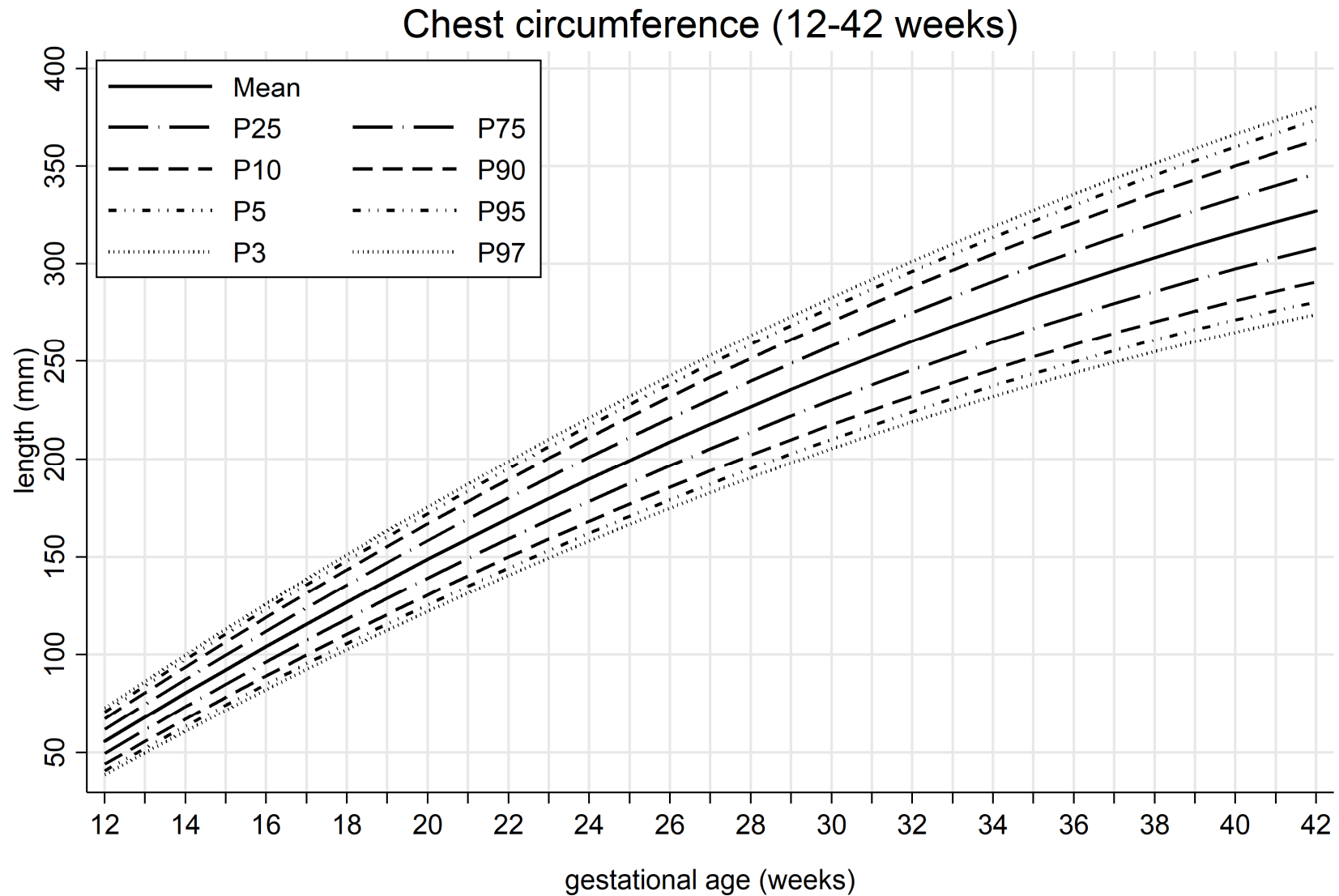
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



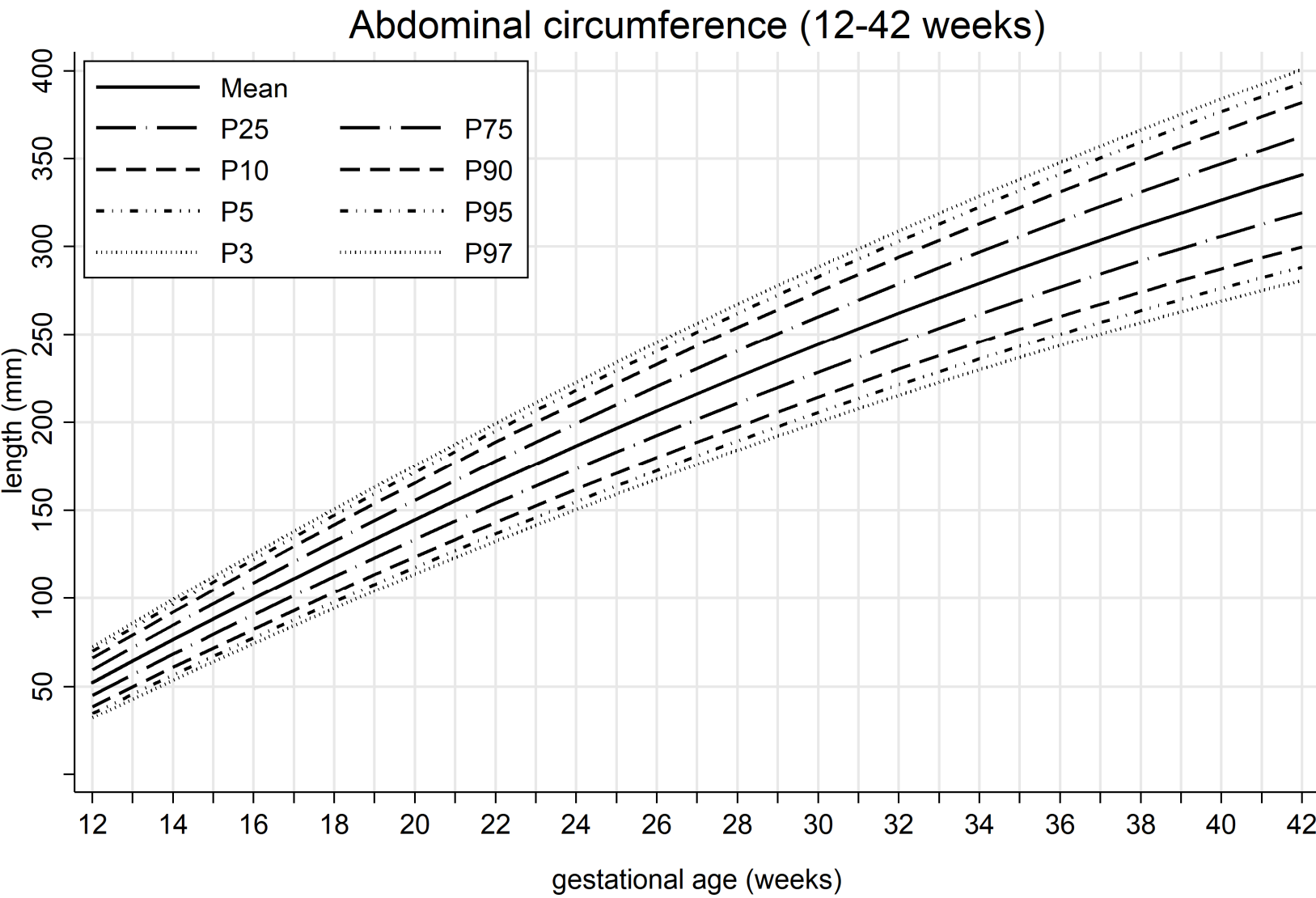


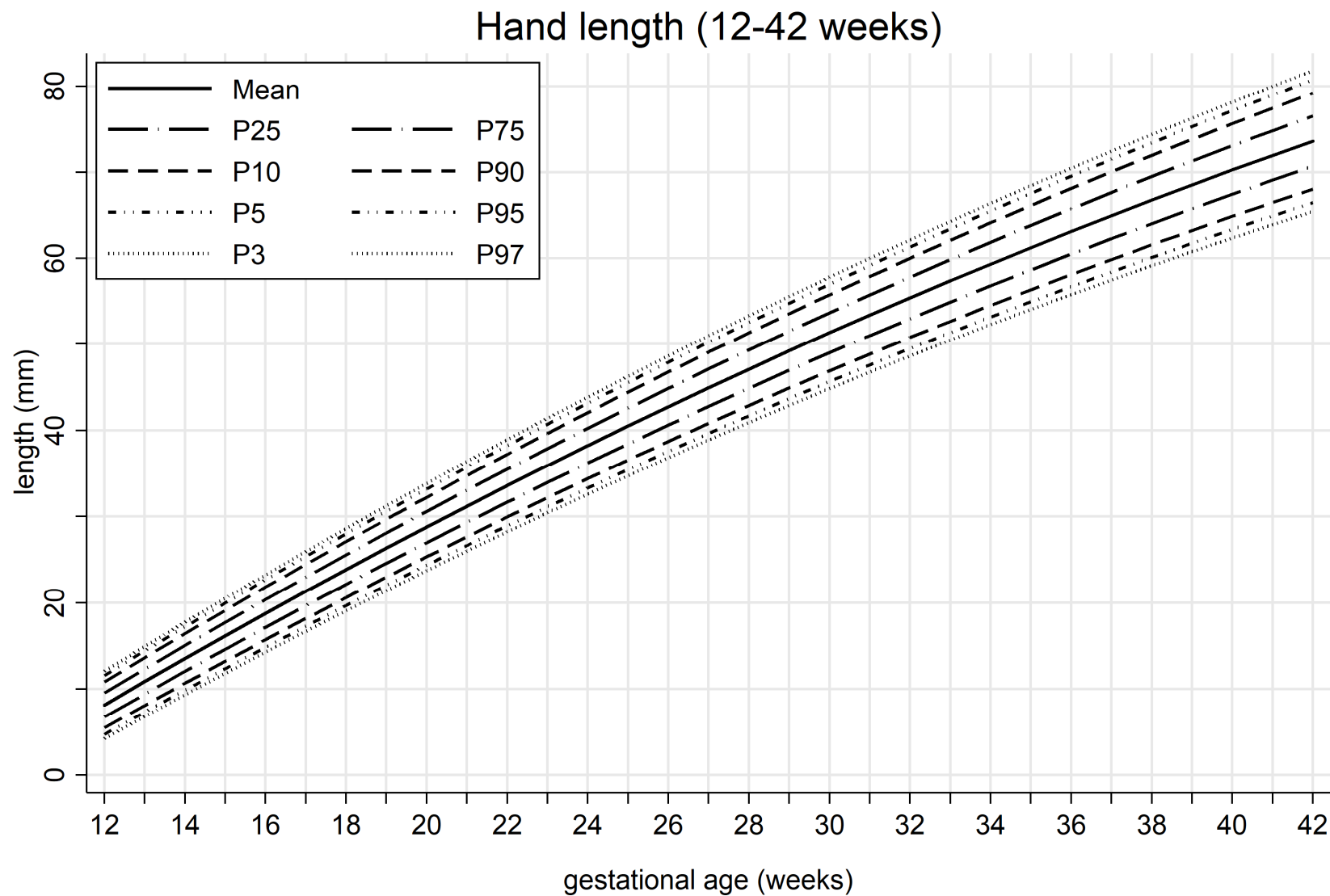
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



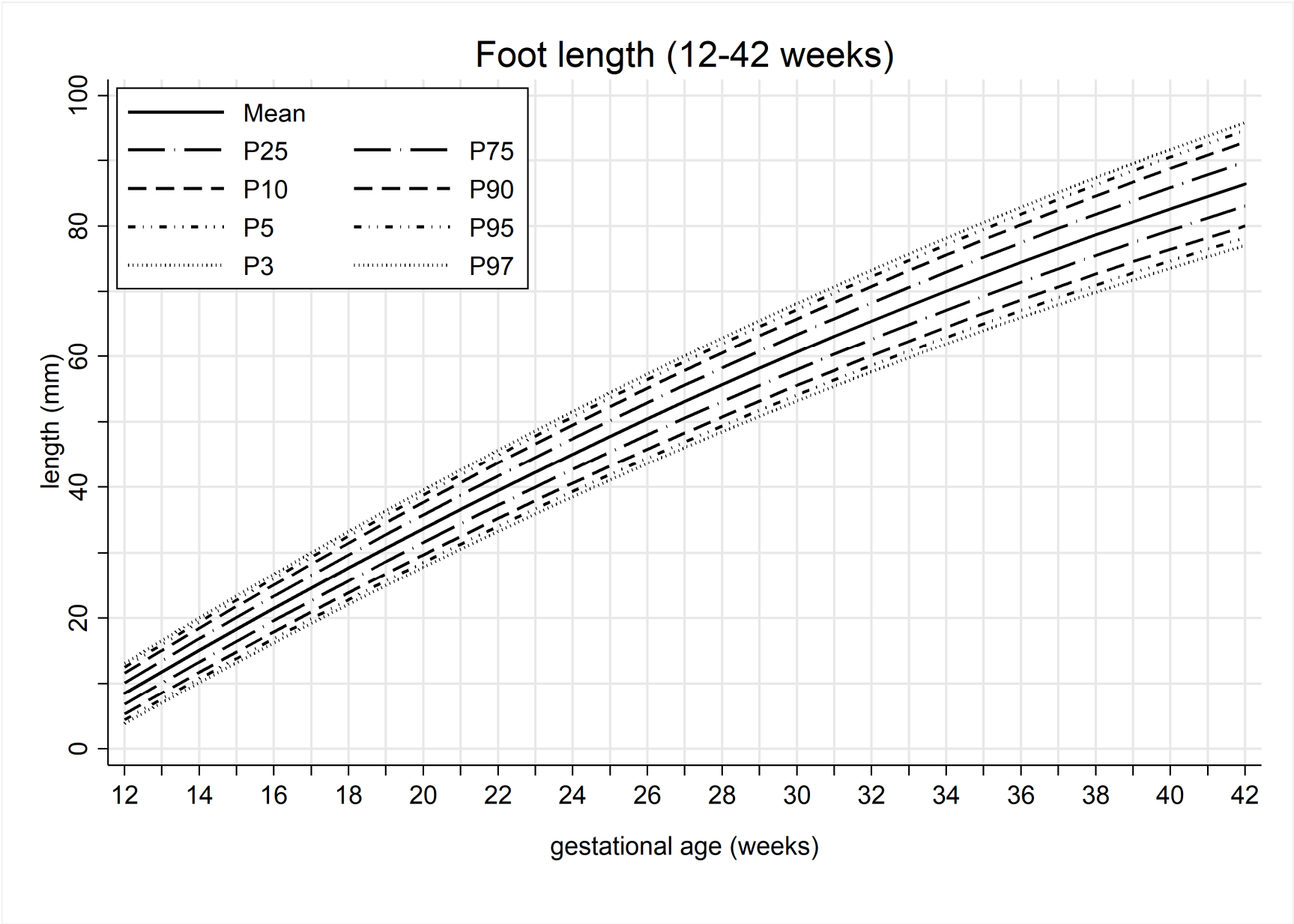


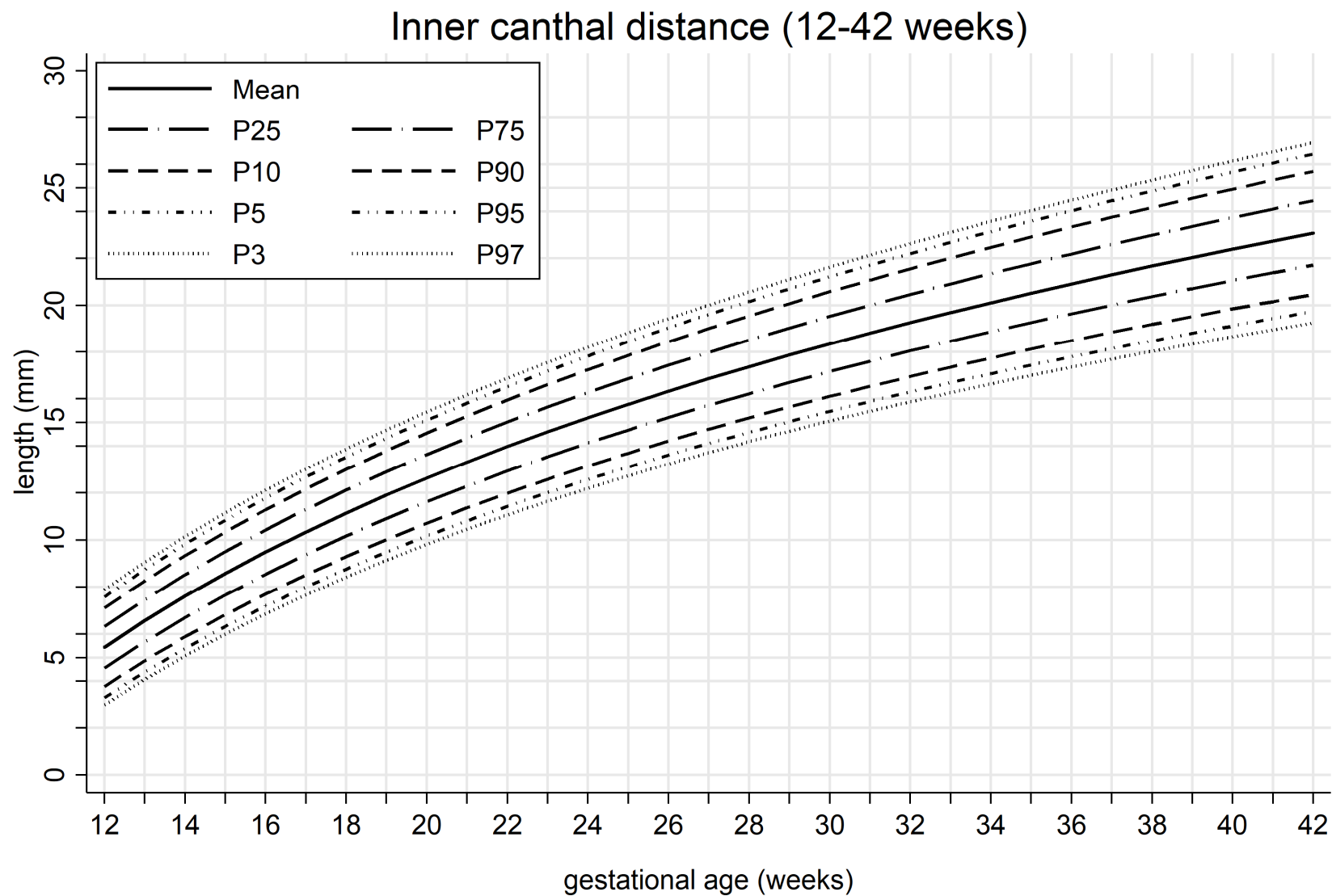
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



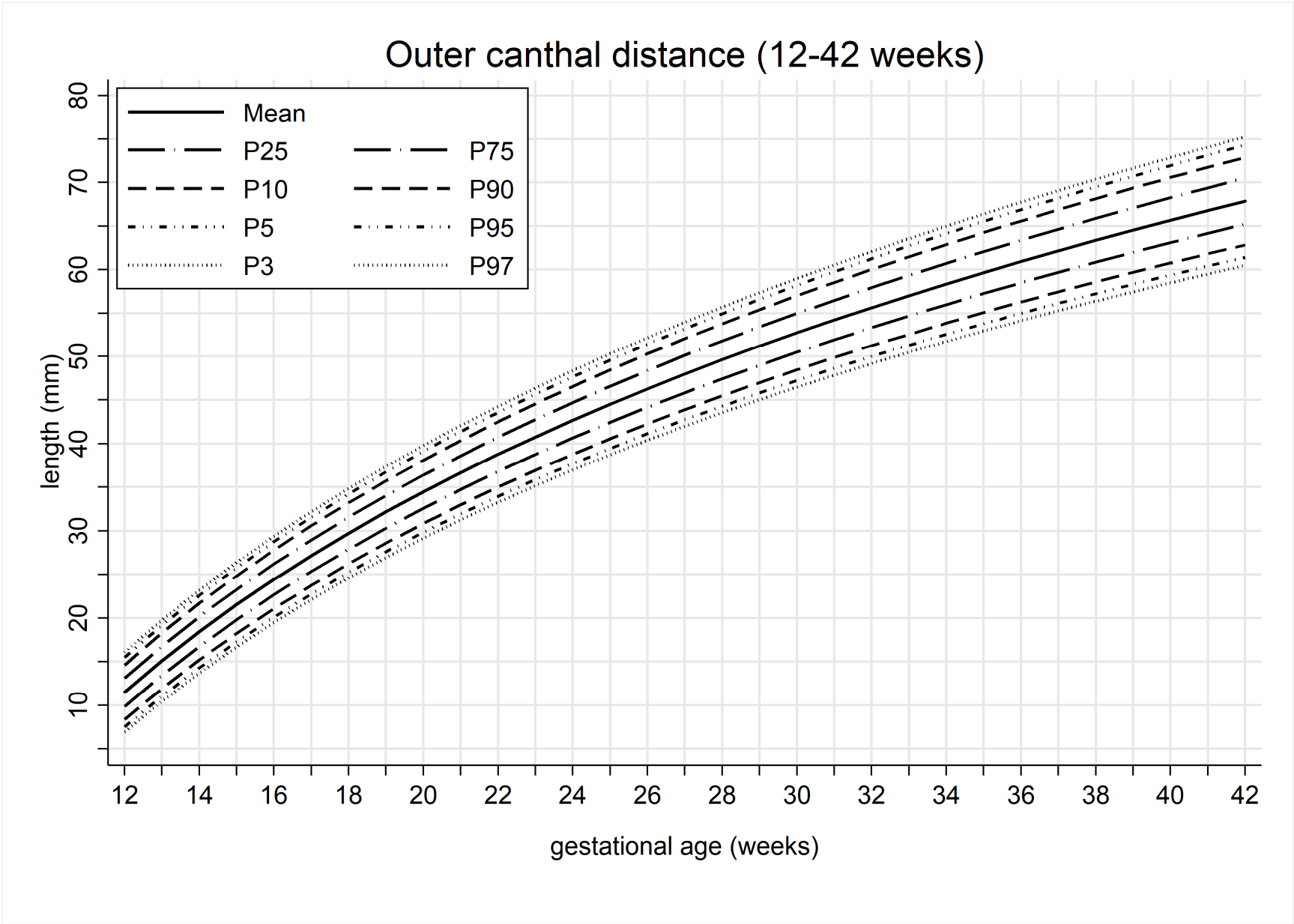


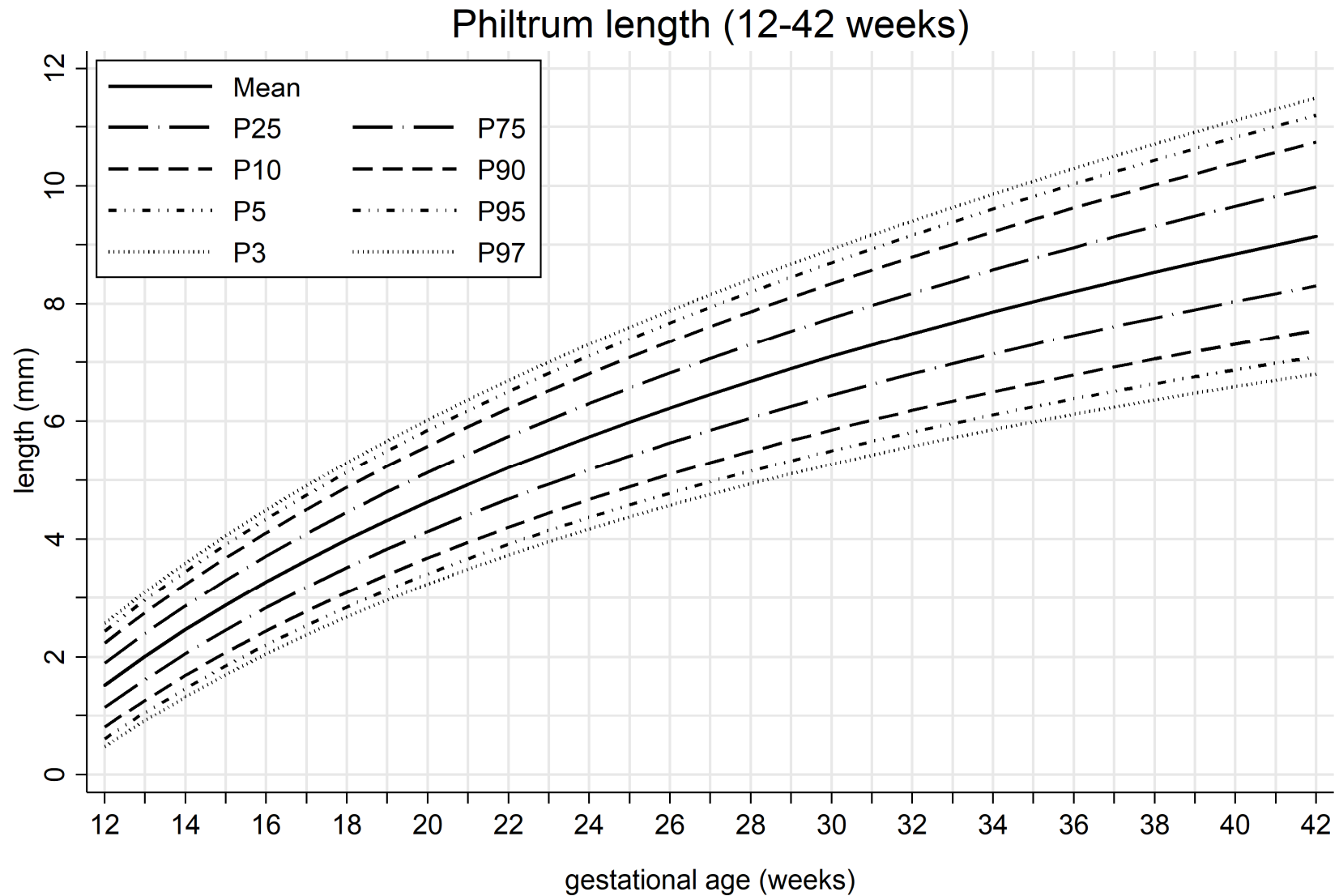
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



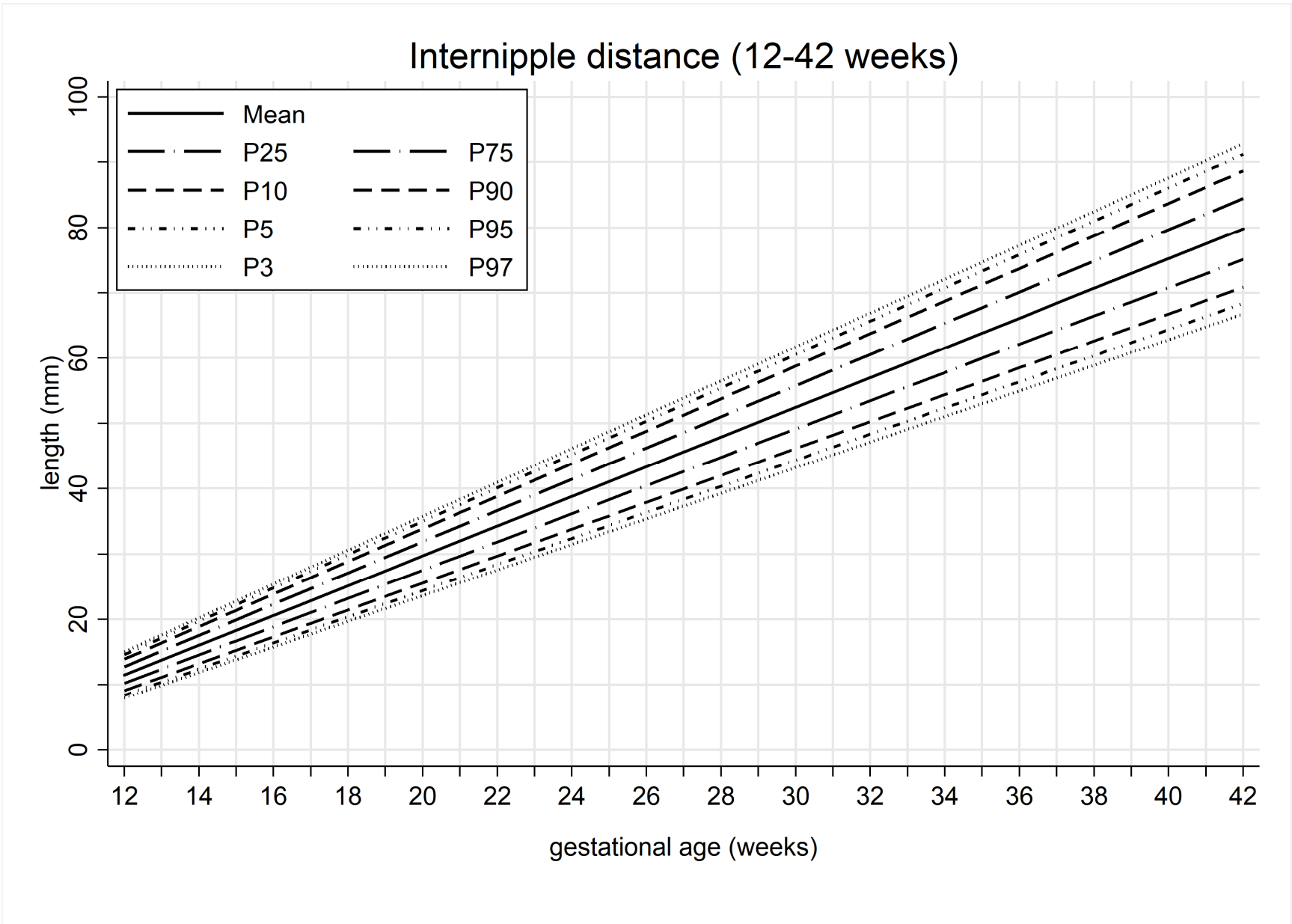


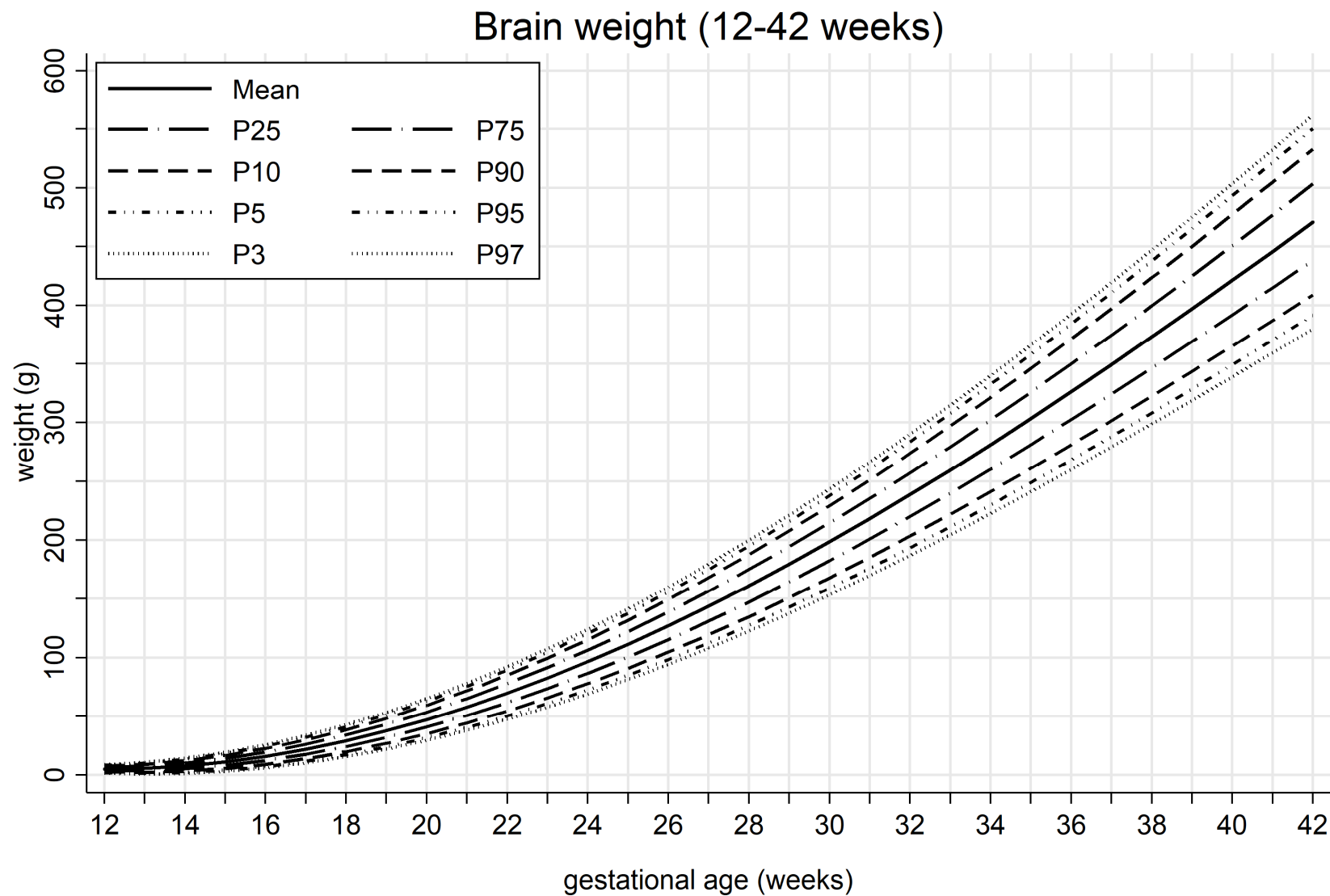
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



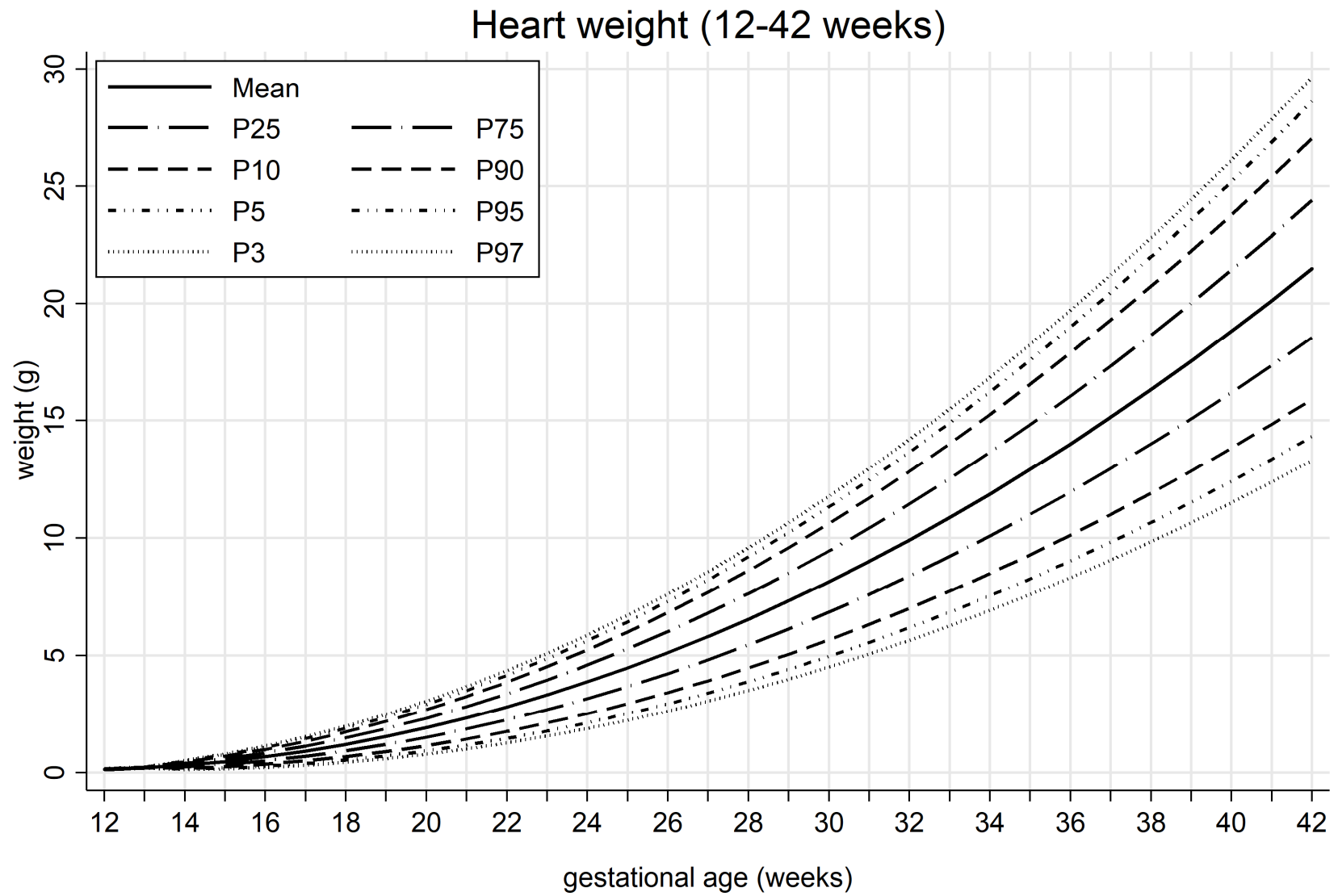


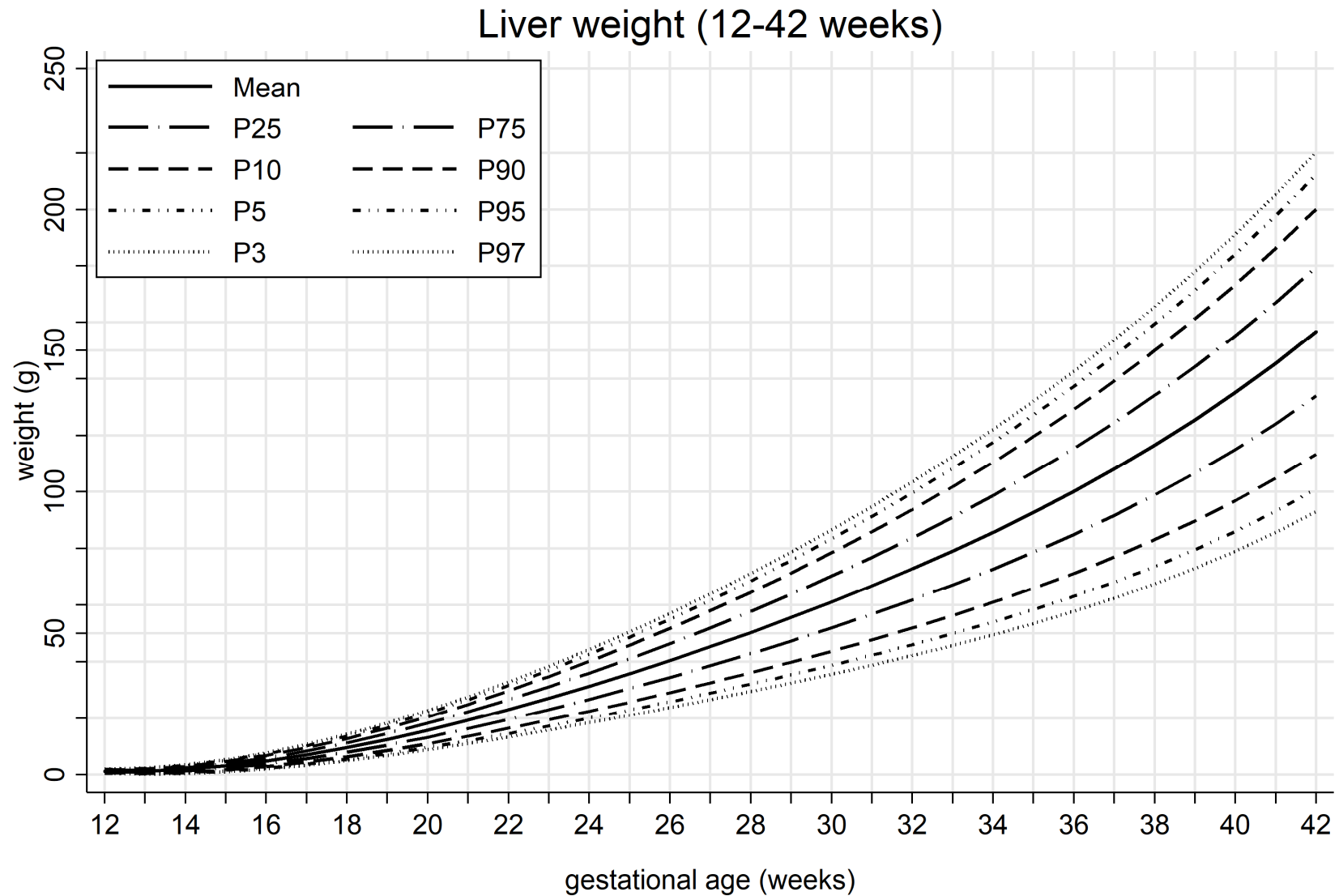
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



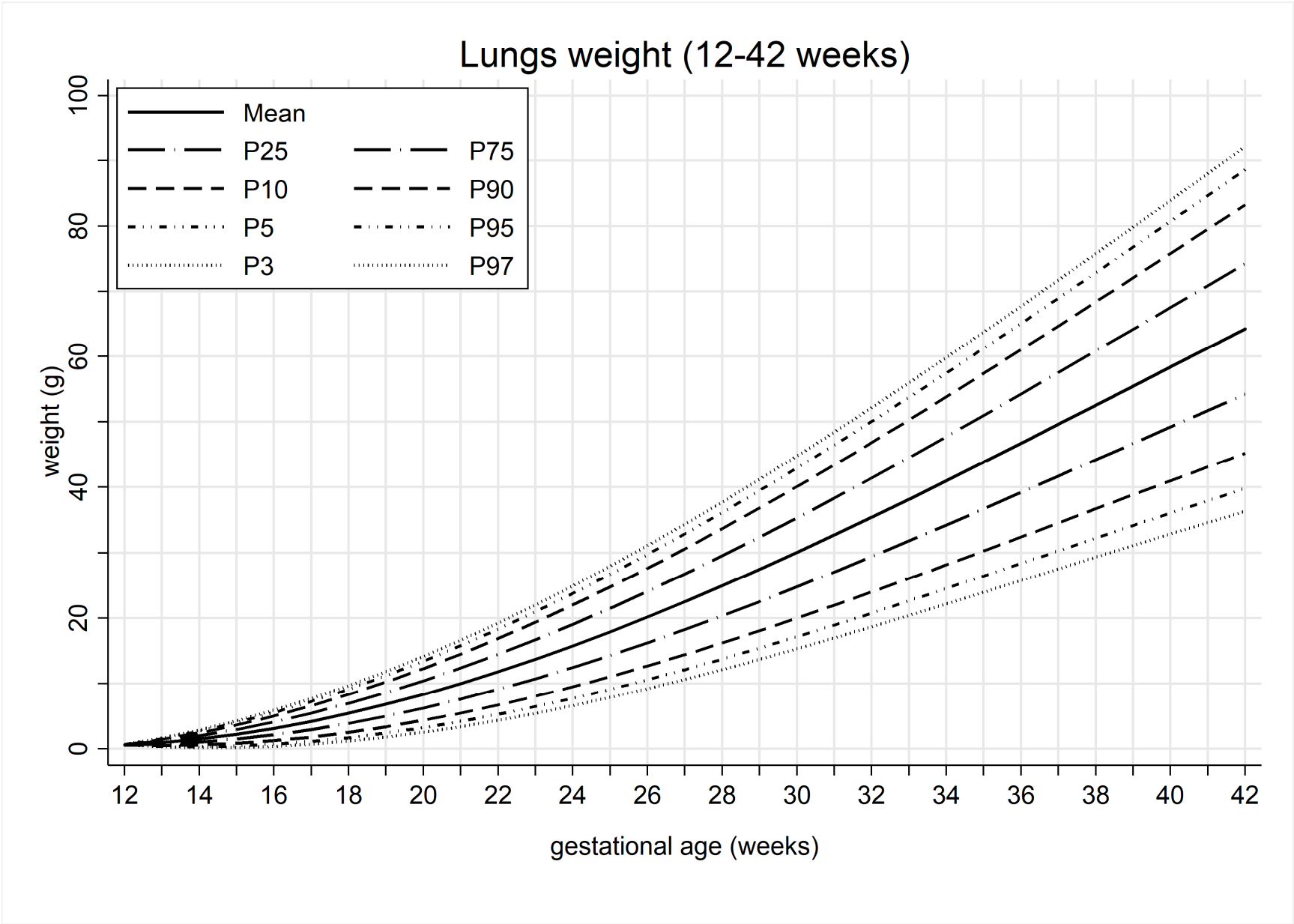


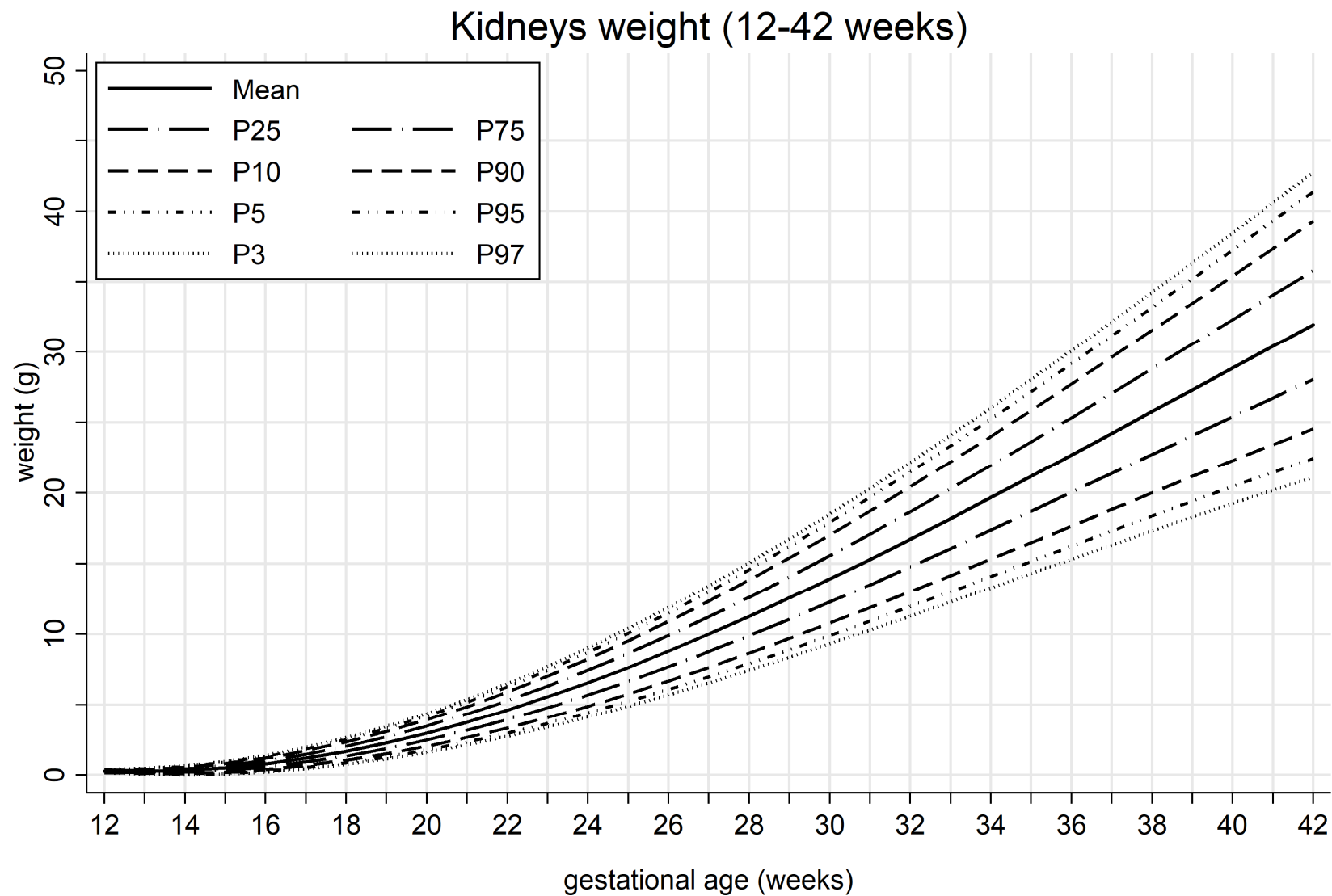
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



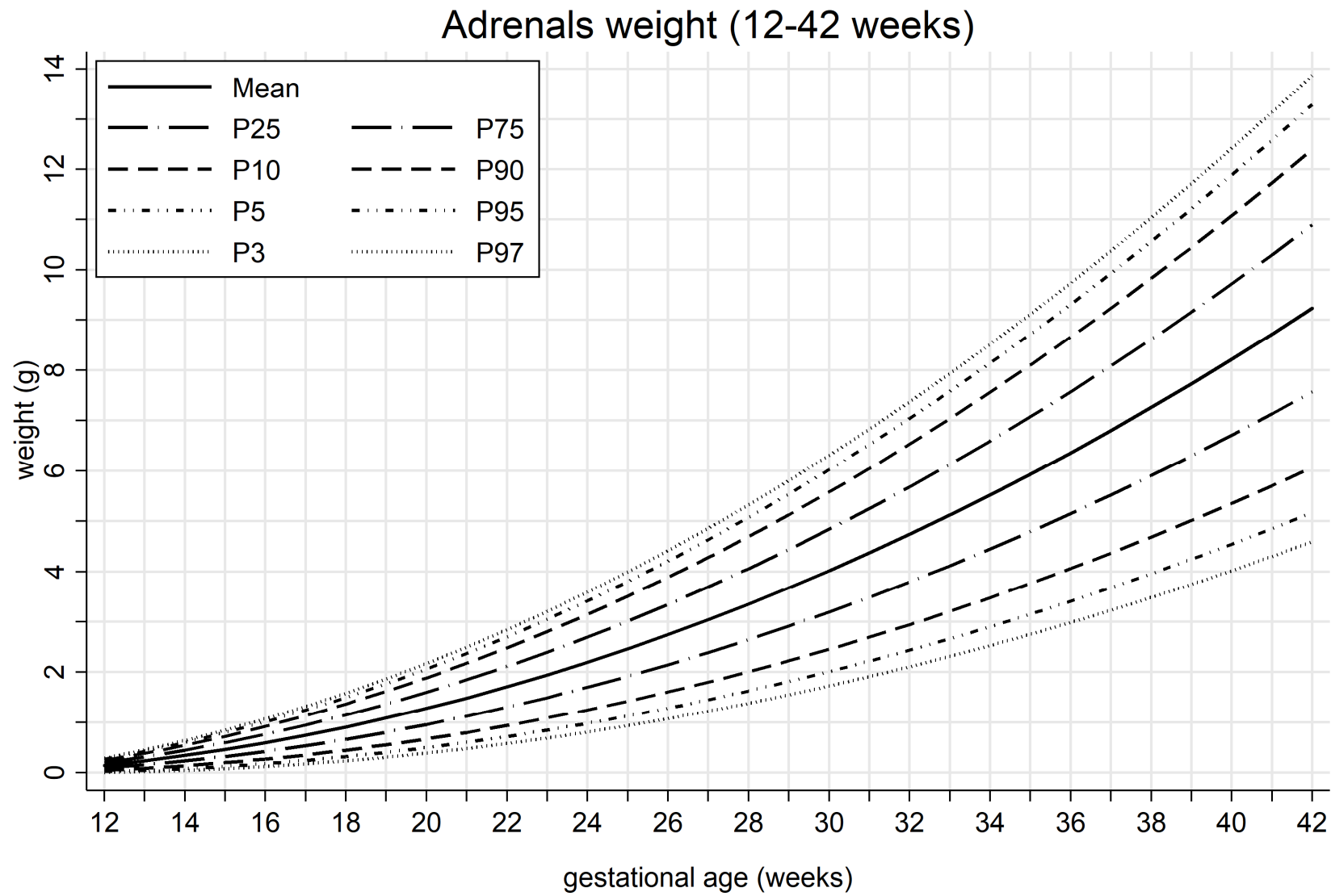


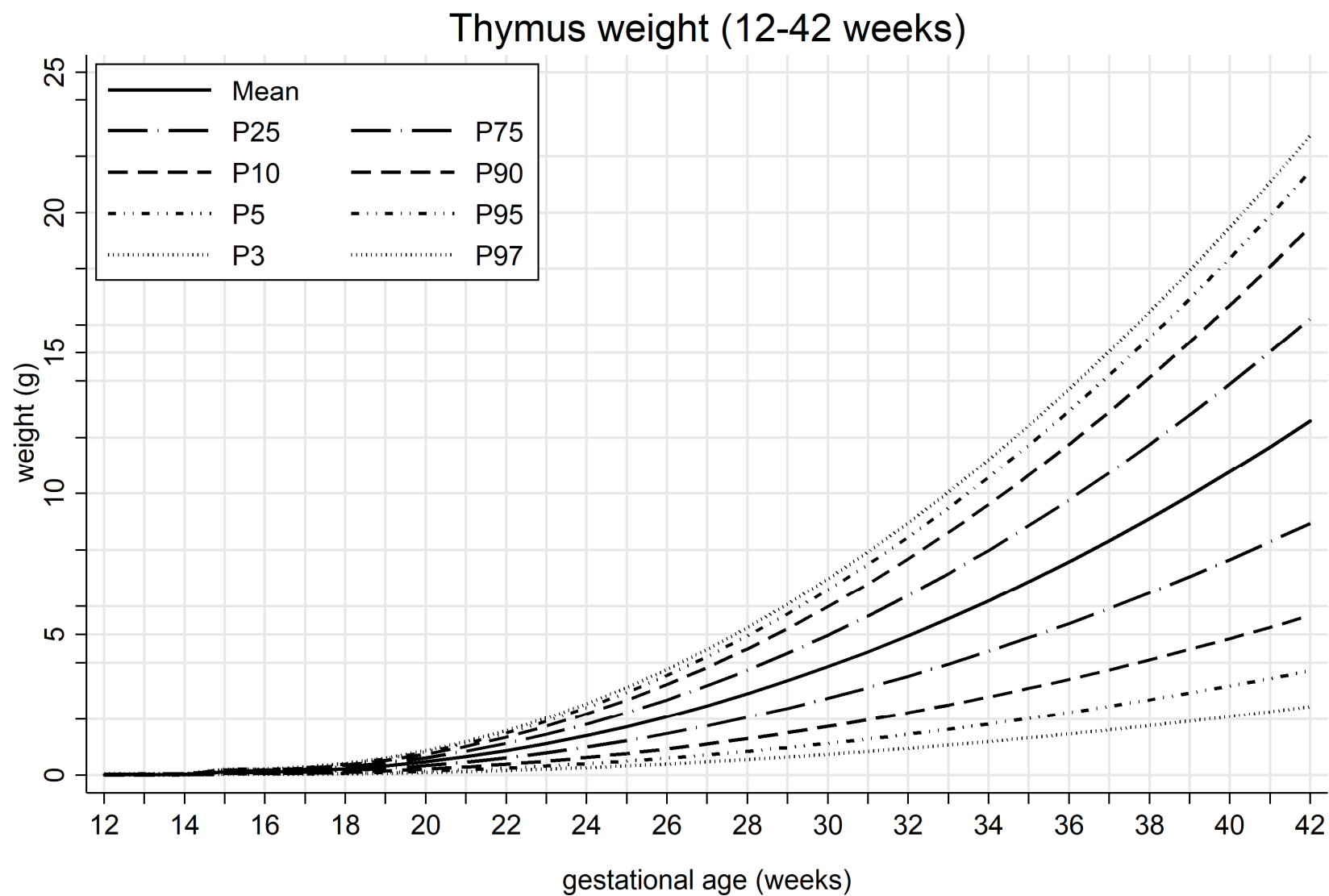
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



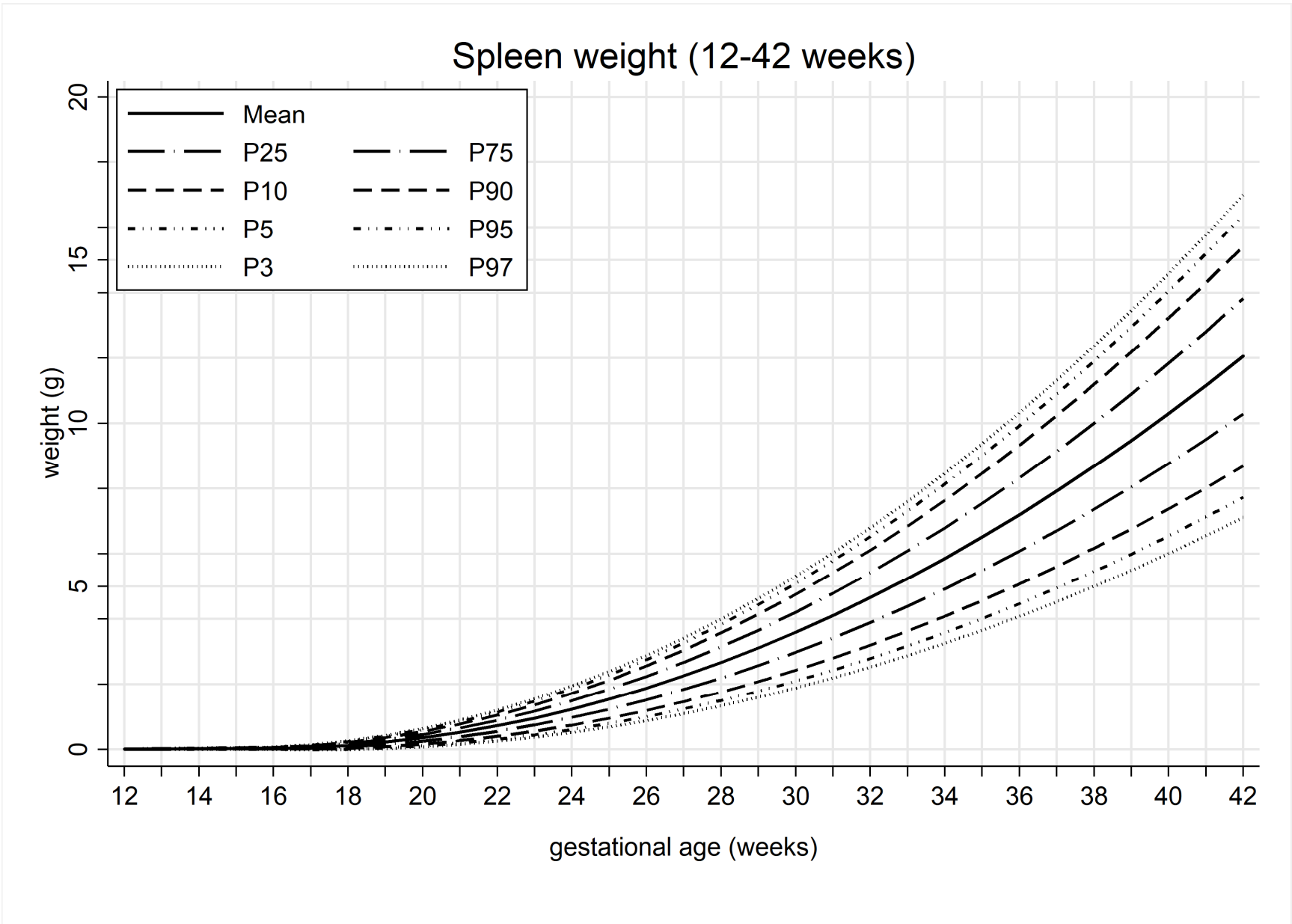


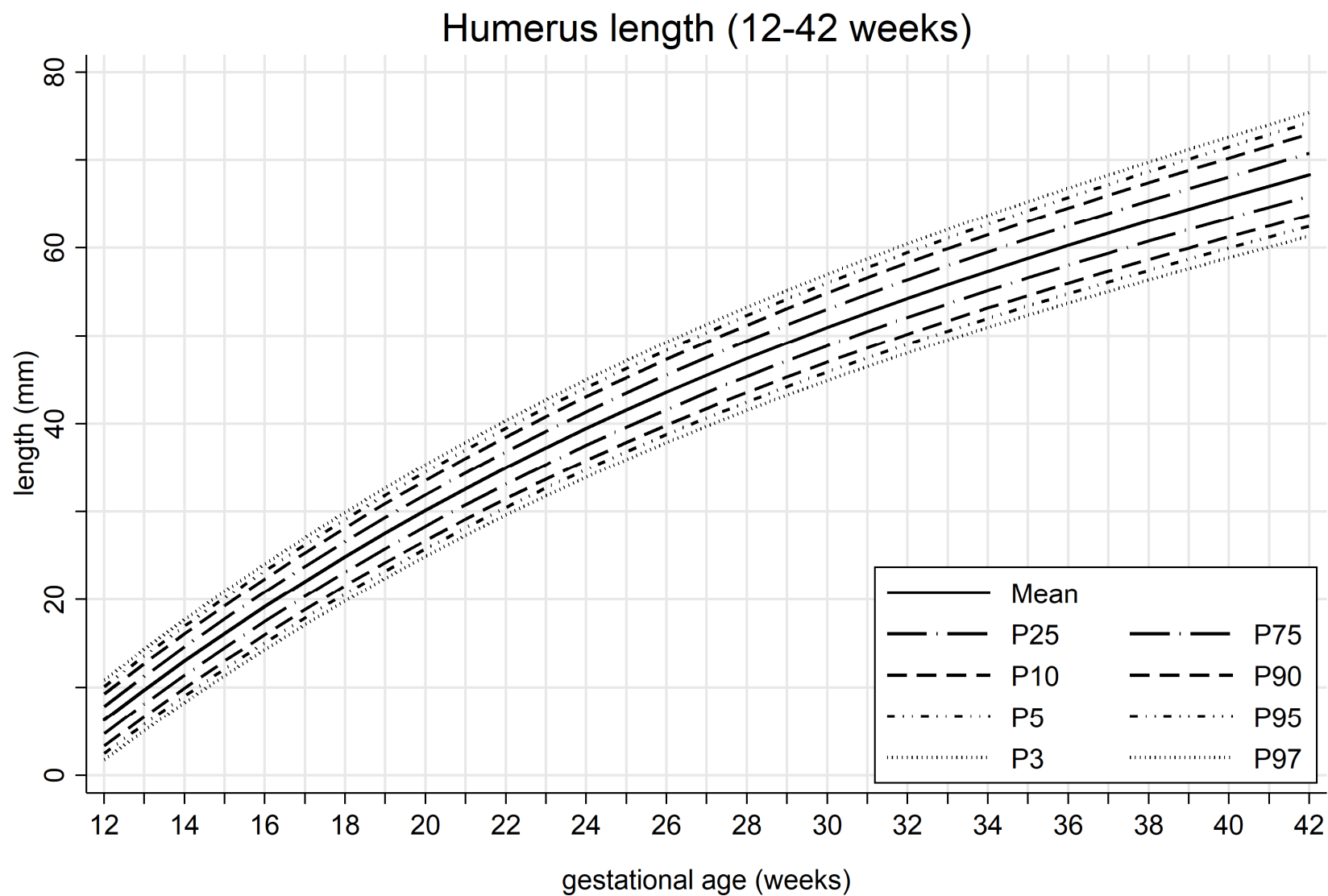
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



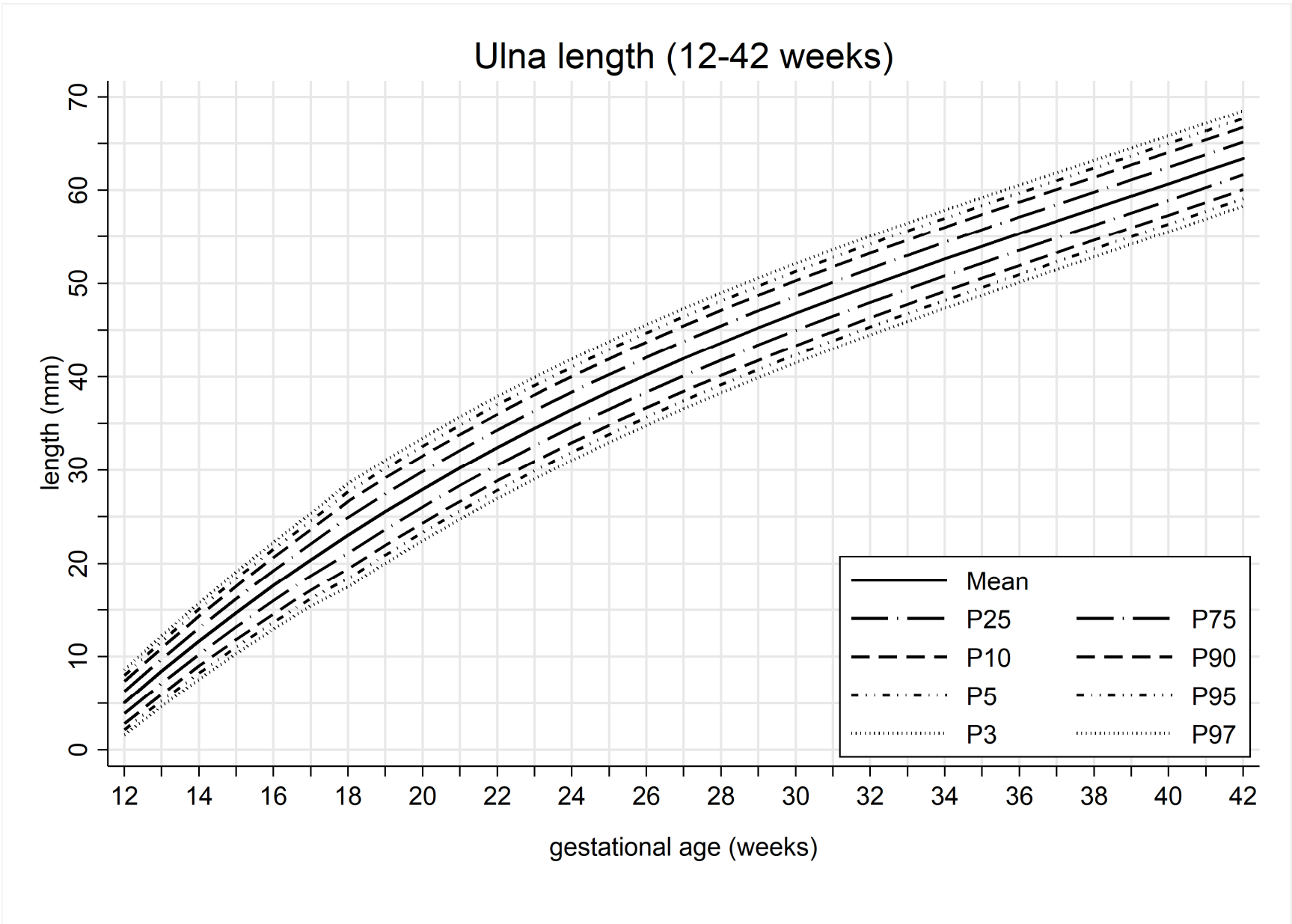


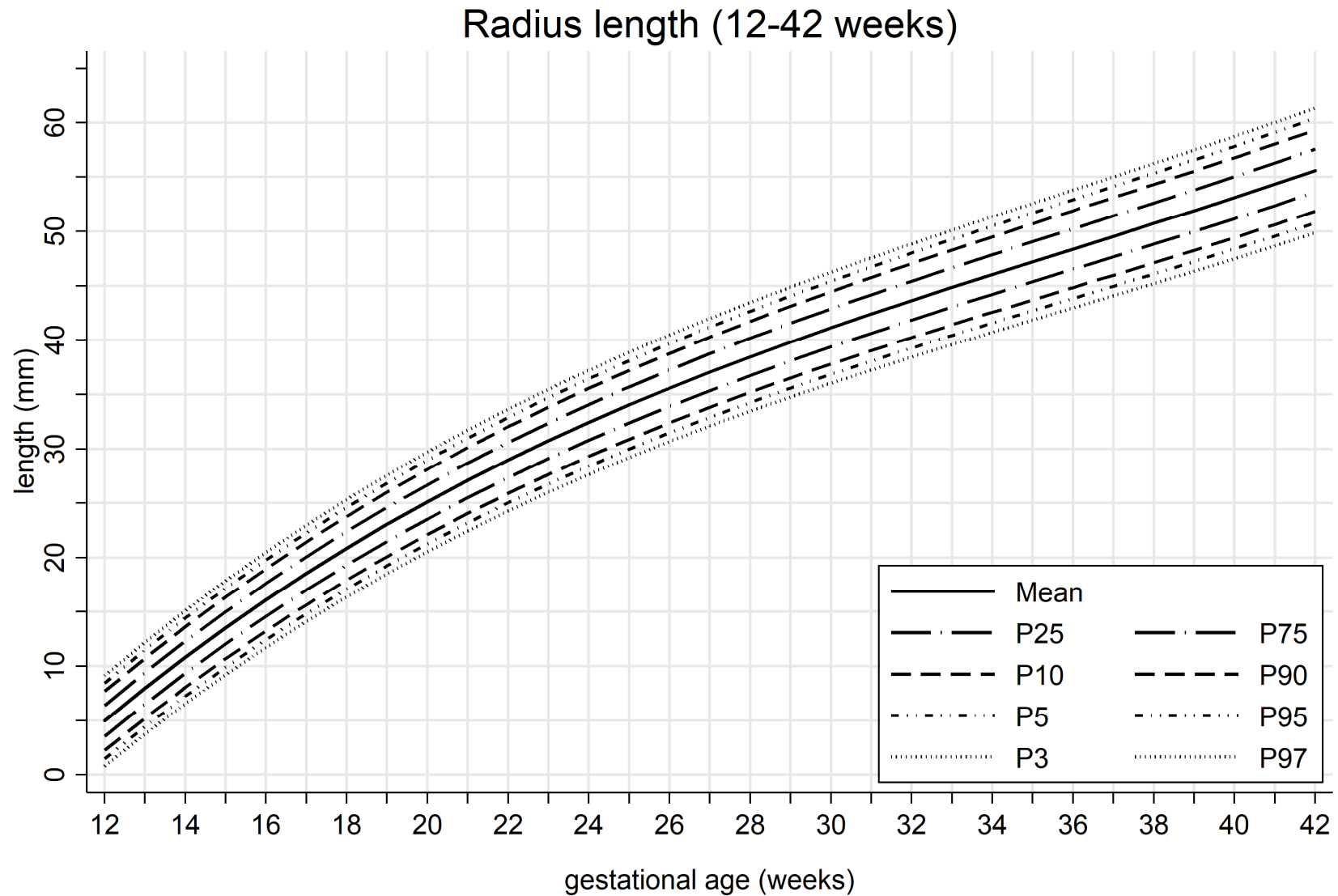
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



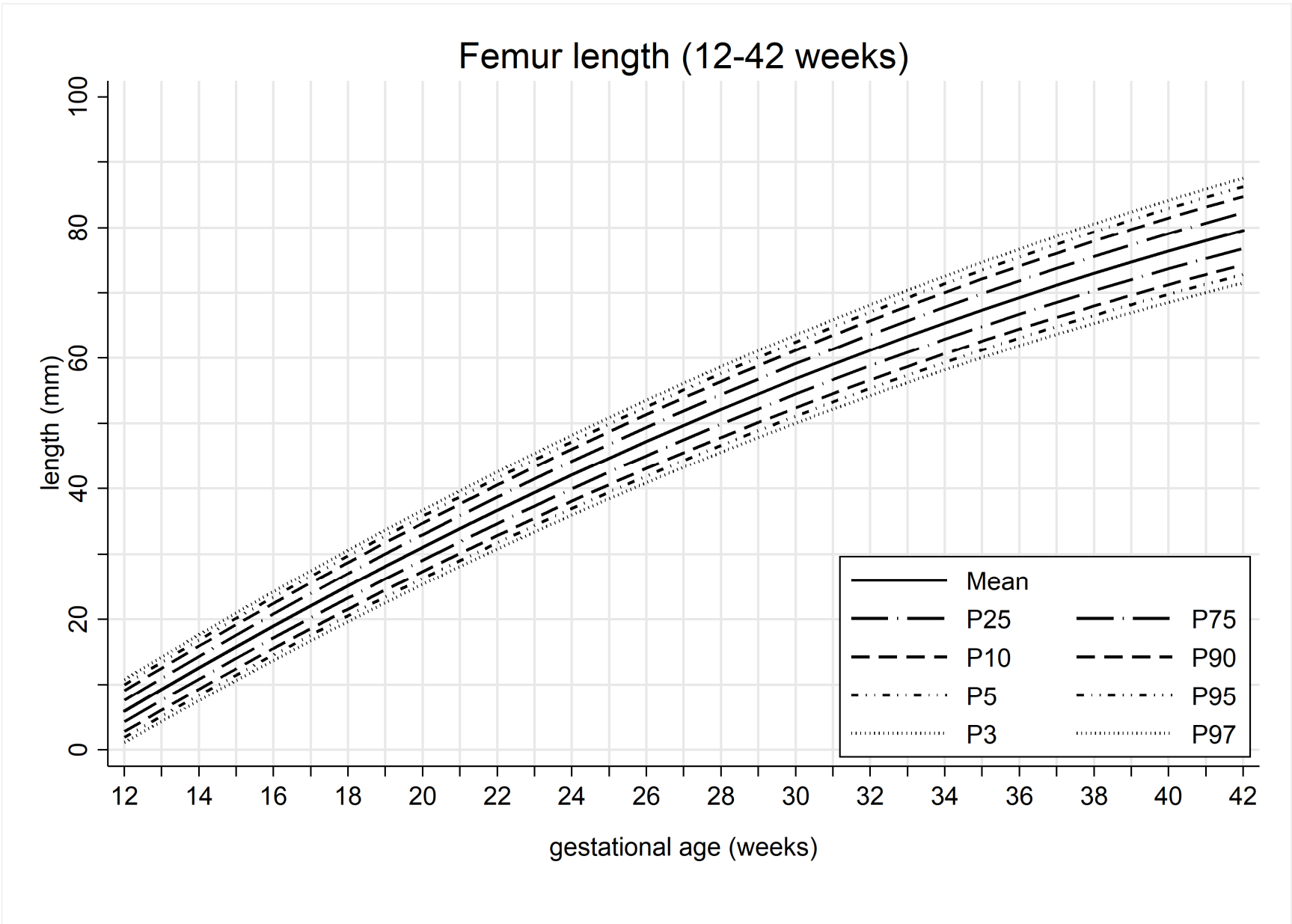


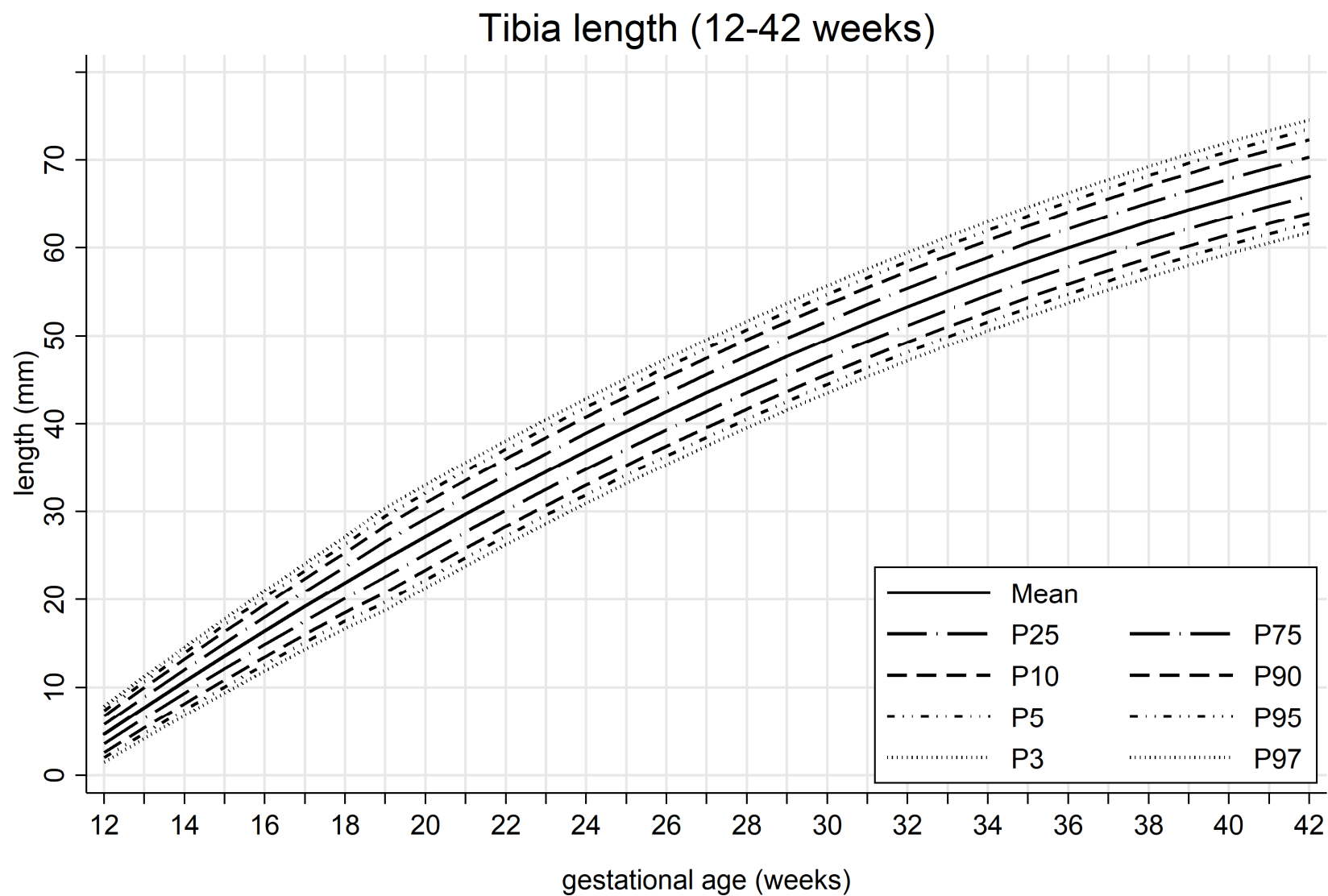
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



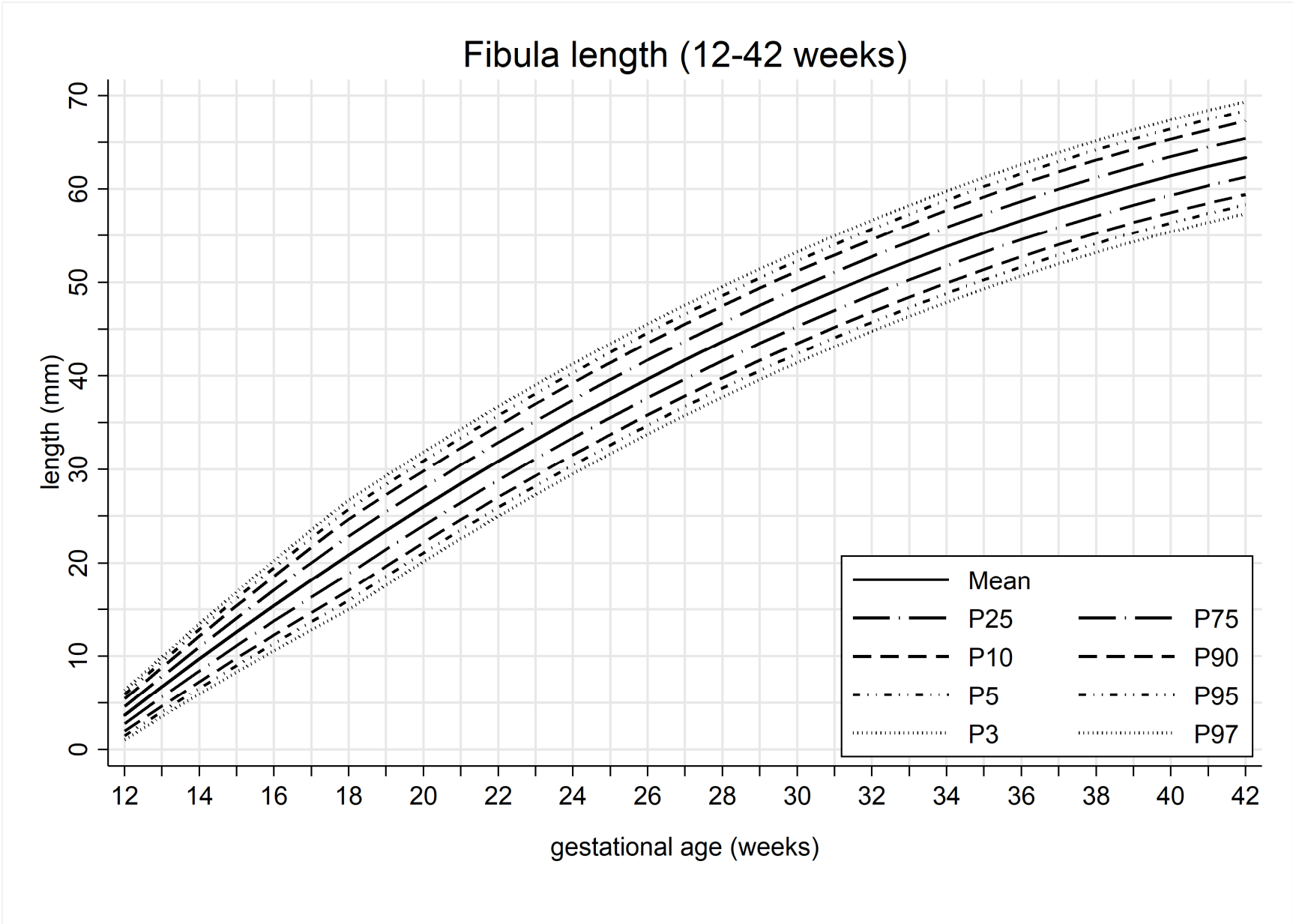


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47





1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



Supplementary table file 4 - Mathematical equations of fitted mean models and corresponding R² for fetal anthropometric autopsy parameters.

Parameter	Fitted mathematical model for the mean	R ²
Biometrical measurements		
Body weigh	$BW = 795.07 - 132.66*GA + 6.05*GA^2 - 0.03*GA^3$	0.96
Crown-heel length	$CHL = -224.63 + 28.88*GA - 0.26*GA^2$	0.97
Crown-rump length	$CRL = -146.42 + 19.28*GA - 0.17*GA^2$	0.97
Head circumference	$HC = -146.72 + 19.98*GA - 0.20*GA^2$	0.96
Biparietal diameter	$BPD = -37.16 + 5.08*GA - 0.04*GA^2$	0.96
Fronto-occipital diameter	$FOD = -47.36 + 6.43*GA - 0.06*GA^2$	0.95
Chest circumference	$CC = -112.27 + 15.41*GA - 0.12*GA^2$	0.95
Abdominal circumference	$AC = -106.79 + 14.31*GA - 0.09*GA^2$	0.94
Hand length	$HL = -27.09 + 3.15*GA - 0.02*GA^2$	0.97
Foot length	$FL = -35.34 + 3.95*GA - 0.02*GA^2$	0.97
Inner canthal distance	$ICD = -29.55 + 14.08*\ln(GA)$	0.85
Outer canthal distance	$OCD = -100.27 + 44.98*\ln(GA)$	0.95
Philtrum length	$PL = -13.59 + 6.08*\ln(GA)$	0.83
Internipple distance	$IND = -15.80 + 2.28*GA$	0.92
Organ weights		
Brain	$\text{Brain weight} = 121.90 - 20.35*GA + 0.96*GA^2 - 0.007*GA^3$	0.97
Heart	$\text{Heart weight} = 2.83 - 0.49*GA + 0.02*GA^2$	0.93
Liver	$\text{Liver weight} = 79.62 - 15.22*GA + 0.96*GA^2 - 0.02*GA^3 + 0.0002*GA^4$	0.91
Lungs	$\text{Lung weight} = 13.89 - 2.63*GA + 0.14*GA^2 - 0.001*GA^3$	0.90
Kidneys	$\text{Kidneys weight} = 12.07 - 1.96*GA + 0.09*GA^2 - 0.001*GA^3$	0.92
Adrenals	$\text{Adrenals weight} = 0.20 - 0.09*GA + 0.007*GA^2$	0.85
Thymus	$\text{Thymus weight} = (-0.04 + 0.005*GA)(GA < 15) + (0.13 - 0.02*(GA - 15) + 0.02*(GA - 15)^2)(GA \geq 15)^\dagger$	0.76
Spleen	$\text{Spleen weight} = (-0.07 + 0.007*GA)(GA < 16) + (0.04 + 0.01*(GA - 16) + 0.02*(GA - 16)^2)(GA \geq 16)^\dagger$	0.89
Long bone lengths		
Humerus	$\text{Humerus length} = -46.48 + 5.42*GA - 0.09*GA^2 + 0.001*GA^3$	0.97
Ulna	$\text{Ulna length} = -49.56 + 5.82*GA - 0.11*GA^2 + 0.001*GA^3$	0.98
Radius	$\text{Radius length} = -45.41 + 5.47*GA - 0.12*GA^2 + 0.001*GA^3$	0.97
Femur	$\text{Femur length} = -39.10 + 4.13*GA - 0.03*GA^2$	0.97
Tibia	$\text{Tibia length} = -36.66 + 3.82*GA - 0.03*GA^2$	0.97
Fibula	$\text{Fibula length} = -38.46 + 3.95*GA - 0.04*GA^2$	0.97

Abbreviations: GA – gestational age; body weight (BW), crown-heel length (CHL), crown-rump length (CRL), head circumference (HC), biparietal diameter (BPD), fronto-occipital diameter (FOD), chest circumference (CC), abdominal circumference (AC), hand length (HL), foot length (FL), inner canthal distance (ICD), outer canthal distance (OCD), philtrum length (PL) and internipple distance (IND) † To adjust for negative values, a spline was created at 15 and 16 GA weeks for thymus and spleen weight.